

Université de Montréal

Investigation du débit sanguin choroïdien dans la dégénérescence
maculaire liée à l'âge

Par

Julie-Andrée Marinier

École d'optométrie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
En vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
En Sciences de la vision
Option recherche fondamentale

Septembre, 2003

© Julie-Andrée Marinier, 2003



WW

5

U58

2004

v.002

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Investigation du débit sanguin choroïdien dans la dégénérescence
maculaire liée à l'âge

Présenté par :

Julie-Andrée Marinier

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Caroline Faucher O.D., M.Sc
Hélène Kergoat O.D., Ph.D
John V. Lovasik O.D., Ph.D
Judith Renaud O.D., M.Sc

Mémoire accepté le: _____

Sommaire

L'hypothèse vasculaire indique que le flot sanguin choroïdien est altéré dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Très peu d'études à ce jour chez l'humain ont évalué cette hypothèse et les résultats obtenus demeurent controversés. Le but de ce projet était de quantifier le flot sanguin oculaire pulsatile (FSOP) aux différents stades de la DMLA, ainsi que pré et post-traitement à la vertéporfine, médicament injectable utilisé pour limiter la progression de la néovascularisation choroïdienne associée à la DMLA.

Le FSOP, mesure globale du flot sanguin choroïdien, a été mesuré à l'aide du pneumotonomètre UK-OF. Pour la première étude, 96 yeux testés chez 78 volontaires de plus de 60 ans furent répartis en quatre groupes: 1) 18 yeux sains, 2) 39 yeux avec DMLA sèche, 3) 29 yeux avec DMLA humide et 4) 10 yeux avec DMLA disciforme. Dans la deuxième étude, 14 sujets participèrent aux mesures pré et post-traitement à la vertéporfine.

Nous avons mesuré une augmentation des valeurs moyennes du FSOP lors de l'évolution de la DMLA et une diminution du FSOP chez les sujets avec DMLA disciforme par rapport aux sujets contrôles, mais ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. Par ailleurs, le traitement à la vertéporfine n'a pas altéré le FSOP, par rapport aux valeurs pré-traitement.

Notre étude indique que, pour ce groupe de sujets, le FSOP n'est pas altéré dans la DMLA ou par le traitement de la DMLA à la verteporfine. Comme le FSOP est une mesure globale du flot sanguin choroïdien et que les modifications cliniques liées à la DMLA sont retrouvées davantage au pôle postérieur de l'oeil, il se pourrait malgré tout que le flot sanguin oculaire soit altéré de façon localisée. Des études ultérieures examineront le flot sanguin oculaire en région maculaire à l'aide de la fluxmétrie par laser Doppler afin de tester cette hypothèse.

Mots clés : **dégénérescence maculaire liée à l'âge, flot sanguin oculaire pulsatile, thérapie photodynamique, verteporfine.**

Summary

The vascular hypothesis suggests that the choroidal blood flow is altered in age-related macular degeneration (ARMD). Very few studies in humans have evaluated this hypothesis and the results remain controversial. The objective of this project was to measure the pulsatile ocular blood flow (POBF) at different stages of ARMD, as well as pre and post treatment with verteporfin. Verteporfin is an intravenous drug used to limit the evolution of choroidal neovascularization found in ARMD.

The POBF, a global index of choroidal blood flow, was measured with a UK-OFB tonometer. In the first study, 96 eyes from 78 volunteers, 60 years of age or over, were divided into four groups: 1) 18 healthy eyes, 2) 39 eyes with dry ARMD, 3) 29 eyes with wet ARMD and 4) 10 eyes with disciform ARMD. In the second study, 14 subjects were included and the POBF was measured pre and post treatment with verteporfin.

We have measured an increase in POBF during the evolution of ARMD and a decrease in POBF in disciform ARMD in comparison with the healthy eyes, but these changes were not statistically significant. Treatment with verteporfin did not alter POBF compared to pre-treatment values.

Our study indicates that, for this group of subjects, the POBF is not altered in ARMD or by the treatment of ARMD with verteporfin. Since the POBF is a global index of choroidal blood flow and considering that the clinical manifestations of ARMD are localized mainly at the posterior pole, it is possible that the choroidal blood flow might be altered more locally. Future studies will investigate subfoveal choroidal blood flow with laser Doppler flowmetry to test this hypothesis.

Key words: age-related macular degeneration, pulsatile ocular blood flow, photodynamic therapy, verteporfin.

TABLE DES MATIÈRES

Identification du jury.....	II
Sommaire français.....	III
Sommaire anglais.....	V
Table des matières.....	VII
Liste des tableaux.....	X
Liste des figures.....	XI
Liste des abréviations.....	XIII
Remerciements.....	XV
Introduction : La dégénérescence maculaire liée à l'âge.....	1
Résumé.....	1
Introduction.....	1
Pathophysiologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).....	3
Pathogenèse de la DMLA : hypothèses.....	5
Nutrition.....	5
Vieillissement de l'épithélium pigmenté rétinien.....	6
Génétique.....	7
Perfusion oculaire.....	7
Techniques de mesure du flot sanguin oculaire.....	10
Flot sanguin oculaire pulsatile.....	10
Fluxmétrie par laser Doppler.....	10
Facteurs de risque.....	11
Techniques d'imagerie diagnostique de la DMLA.....	13
Imagerie digitale.....	13
Angiographie à la fluorescéine.....	14
Angiographie à l'indocyanine verte.....	17
Traitements: avenues actuelles et futures.....	18
Antioxydants.....	18
Photocoagulation au laser pour la néovascularisation choroïdienne.....	21

Thérapie photodynamique à la verteporfine.....	22
Inhibiteurs de l'angiogenèse.....	24
Membranectomie.....	25
Thérapie génique.....	26
Conclusion.....	27
Références.....	29
Figures.....	36
 Chapter 1 : Pulsatile choroidal blood flow in age-related macular degeneration.....	38
Abstract.....	39
Introduction.....	41
Materials and methods.....	42
Pulsatile ocular blood flow.....	43
Systemic blood pressure.....	43
Statistical analysis.....	44
Results.....	45
Discussion.....	45
References.....	48
Figures and tables	50
 Chapter 2 : Choroidal blood flow in verteporfin treatment of age related macular degeneration.....	60
Abstract.....	61
Introduction.....	63
Materials and methods.....	64
Subjects.....	64
Pulsatile ocular blood flow.....	65
Analysis.....	65
Results.....	66

Table.....	66
Discussion.....	67
References.....	69
Figures.....	71
Conclusion.....	81
Bibliographie.....	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I du chapitre 1 (Chart I of Chapter 1)

Mean values of principal parameters of the POBF obtained in the four groups.....51

Tableau I du chapitre 2 (Chart I of Chapter 2)

Values of POBF parameters pre and post-PDT.....66

LISTE DES FIGURES

Introduction

Figure 1

Schéma des couches d'une rétine saine.....36

Figure 2

Schéma des couches d'une macula saine.....36

Figure 3

Schéma d'une perte cellulaire de l'épithélium pigmenté rétinien et de la choriocapillaire.....37

Figure 4

Schéma de drusen maculaires.....37

Figure 5

Schéma de néovascularisation choroïdienne.....37

Chapitre 1

Figure 1

Comparison of principal POBF parameters between the four groups.....50

Figure 2

Comparison of POBF between the four groups.....52

Figure 3

Comparison of IOP between the four groups.....53

Figure 4

Comparison of PA between the four groups.....54

Figure 5

Comparison of PV between the four groups.....55

Figure 6

Comparison of OPP between the four groups.....56

Figure 7

Comparison of DT between the four groups.....57

Figure 8

Comparison of ST between the four groups.....58

Figure 9	
Comparison of PR between the four groups.....	59

Chapitre 2

Figure 1	
Correlation pre and post-PDT values of principal POBF parameters.....	71
Figure 2	
Pre and post-PDT values of principal POBF parameters.....	72
Figure 3	
POBF pre and post-PDT in total group.....	73
Figure 4	
POBF pre and post-PDT in OHT group.....	74
Figure 5	
IOP pre and post-PDT in total group.....	75
Figure 6	
IOP pre and post-PDT in OHT group.....	76
Figure 7	
PA pre and post-PDT in total group.....	77
Figure 8	
PA pre and post-PDT in OHT group.....	78
Figure 9	
PV pre and post-PDT in total group.....	79
Figure 10	
PV pre and post-PDT in OHT group.....	80

ABRÉVIATIONS

AIV: angiographie à l'indocyanine verte

ARMD: age-related macular degeneration

BP: blood pressure

CCD: charged couple device

ChBF: choroidal blood flow

CNV: choroidal neovascularization

DMLA: dégénérescence maculaire liée à l'âge

DT: diastolic time

ÉPR: épithélium pigmenté rétinien

FSOP: flot sanguin oculaire pulsatile

IOP: intraocular pressure

LDL: low density lipoproteins

MNVC: membrane néovasculaire classique

MNVO: membrane néovasculaire occulte

MNV: membrane néovasculaire

NVM: neovascular membrane

OHT: ocular hypertension

OPP: ocular perfusion pressure

PA: pulse amplitude

PDT: photodynamic therapy

PIO: pression intra-oculaire

POBF: pulsatile ocular blood flow

PR: pulse rate

PV: pulse volume

ST: systemic time

TPD: thérapie photodynamique

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier la docteure Hélène Kergoat, directrice de maîtrise, pour sa présence, son soutien, sa rigueur scientifique et ses judicieux conseils tout au long de ma maîtrise.

Je remercie également le docteur John V. Lovasik, co-directeur de maîtrise, pour son enseignement, sa disponibilité et ses recommandations scientifiques dans la réalisation de mes projets de recherche.

Je remercie les docteurs John C. Chen et Michael G. Quigley, rétinologues, pour leur collaboration et leur expertise clinique.

Je tiens également à remercier les docteurs Hélène Kergoat, John V. Lovasik, Caroline Faucher et Judith Renaud, membres du jury ayant évalué ce mémoire.

J'aimerais remercier tous les sujets volontaires ayant participé aux projets de recherche, ainsi que M. David Tinjust et Mme Lisette Justino pour leur aide, leur support et leurs encouragements dans la réalisation de mes projets.

Je remercie les organismes suivants pour leur contribution financière :

- Le Fonds de fiducie des optométristes canadiens pour l'éducation (FFOCE) pour leurs subventions de recherche.
- Le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) pour les subventions de recherche qui ont permis la réalisation de ce projet.
- Le Comité de recherche de l'American Academy of Optometry (AAO) qui m'a attribué une bourse de voyage me permettant de présenter une affiche à la rencontre annuelle de l'AAO en décembre 2000.
- Le Réseau de recherche en santé de la vision du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) pour l'attribution d'une bourse de voyage qui m'a permise de présenter une affiche à la rencontre annuelle de l'ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) en mai 2002.

J'ai une pensée spéciale pour mes amis et mes collègues qui m'ont encouragée et appuyée durant la réalisation de mes études de maîtrise.

Finalement, je remercie sincèrement et tiens à exprimer toute ma gratitude à mon époux Philippe, à mes parents Monique et André, à ma soeur Claudine, à ma grand-mère Eunice et à ma tante Noëlla pour leur soutien et leur amour au quotidien.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge : pathophysiologie, méthodes diagnostiques, traitements actuels et futurs

Résumé

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est actuellement la maladie oculaire causant le plus grand nombre de cas de cécité en Amérique du Nord, chez les personnes du troisième âge. En raison du vieillissement de la population, les spécialistes des soins oculovisuels sont confrontés quotidiennement à la DMLA. Ils doivent pouvoir diagnostiquer adéquatement les patients atteints de DMLA, effectuer leur suivi ou les référer en rétinologie au moment opportun. Ce chapitre résume l'état actuel des connaissances sur la pathophysiologie, la pathogenèse, les techniques diagnostiques et les traitements actuels et futurs de la DMLA.

Mots clés : dégénérescence maculaire liée à l'âge, néovascularisation choroïdienne, thérapie photodynamique, verteporfine, vieillissement oculaire, flot sanguin oculaire.

Introduction

Les études épidémiologiques des deux dernières décennies indiquent que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la maladie oculaire entraînant le plus de pertes visuelles centrales irréversibles chez la personne âgée en Occident. La prévalence rapportée varie en fonction de l'âge des sujets des populations visées dans les différentes études¹. Ainsi, la prévalence de la DMLA serait de 1,8 % chez les personnes de 50 ans et plus ², de 11 % chez les individus de 65 à 74 ans et de 28 %

chez ceux âgés de 75 à 85 ans ³. Par ailleurs, l'incidence de la DMLA chez les individus âgés de 75 ans et plus est 2,2 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes ⁴. Ces études épidémiologiques démontrent clairement que le nombre d'individus atteints de DMLA ira en s'accroissant, considérant l'augmentation de l'espérance de vie et qu'un plus grand nombre d'individus atteindront le troisième âge en Amérique du Nord.

La DMLA débute habituellement au cours de la sixième décennie de vie monoculairement, puis bilatéralement. La maladie se divise en deux catégories, soit la DMLA atrophique (sèche) ou non exsudative et la DMLA humide ou exsudative. Les études épidémiologiques indiquent que de 5 à 20 % des patients atteints de DMLA non-exsudative développeront la forme exsudative, entraînant des pertes importantes de la fonction visuelle ⁵⁻⁷. La DMLA non-exsudative est caractérisée par la présence de drusen durs ou mous, d'atrophie de l'épithélium pigmenté rétinien (ÉPR) et, parfois d'atrophie géographique et de calcification dystrophique ^{8,9}. La DMLA exsudative peut présenter l'ensemble des caractéristiques de la DMLA non exsudative, mais elle est de plus accompagnée de l'un ou l'autre des éléments suivants : membrane néovasculaire choroïdienne, hémorragies et exsudats sous-rétiens suite au détachement ou à la déchirure de l'ÉPR, cicatrice disciforme et hémorragie vitréenne ^{8,9}.

L'origine précise de la DMLA n'est toujours pas connue, mais elle serait probablement multifactorielle. Les statistiques citées plus haut illustrent bien

l'importance d'accroître les connaissances relatives à la DMLA afin d'essayer de prévenir l'évolution vers la forme exsudative, qui entraîne des conséquences drastiques sur la vision centrale, et par le fait même sur la qualité de vie des gens qui en sont atteints. Ce chapitre a pour but de présenter la pathophysiologie de la maladie, les diverses hypothèses élaborées quant à sa pathogenèse, les facteurs de risques, les différentes techniques diagnostiques, ainsi que les divers traitements cliniques et expérimentaux.

Pathophysiologie de la DMLA

D'un point de vue histologique, la DMLA non-exsudative est caractérisée par la présence de drusen durs multiples et souvent confluent, de drusen mous, d'une couche de dépôts basaux laminaires représentant un épaissement hyalin de la membrane basale de l'ÉPR, de même que par l'atrophie de l'ÉPR et des photorécepteurs (atrophie géographique) ¹⁰. La plupart des drusen sont localisés entre la membrane basale de l'ÉPR et la collagèneuse interne de la membrane de Bruch (figures 1 à 4). Les drusen durs se distinguent des drusen mous par leur forme de dôme d'apparence hyalinisée, alors que les drusen mous sont plus larges et ont des bords flous d'apparence granulaire (figure 4) ¹¹. La présence d'hyperpigmentation focale de l'ÉPR, accompagnée de drusen confluent, augmente le risque de développer une DMLA exsudative. Les dépôts basaux laminaires, situés entre l'ÉPR et la membrane basale de l'ÉPR, sont composés de matériel extracellulaire de nature membraneuse et fibreuse^{11,12}. La présence de drusen mous confluent augmente le risque de détachement séreux de l'ÉPR. Ce détachement

séreux de l'ÉPR se manifeste très souvent avant l'apparition de la membrane néovasculaire. La DMLA non-exsudative peut être accompagnée de métamorphopsie.

Le diagnostic de DMLA exsudative est confirmé par la présence d'une membrane néovasculaire (MNV) (figure 5). Fréquemment, la croissance de la MNV est due à l'infiltration de la choriocapillaire au sein d'une membrane de Bruch amincie, tapissée de drusen larges et confluent. La MNV proliférera ensuite entre la membrane de Bruch et l'ÉPR où elle favorisera la stimulation de tissu fibreux par une hyperplasie des cellules de l'ÉPR. Il y aura ensuite formation d'une cicatrice disciforme qui constitue l'étape ultime de la DMLA exsudative, et qui s'observe cliniquement à l'aide d'un examen stéréoscopique du fond d'oeil sous dilatation pupillaire. Au moment de l'apparition d'une MNV, le patient rapportera une distortion de sa vision ou encore l'augmentation de métamorphopsie, caractérisée par la distorsion ou la disparition d'un objet observé dans le champ visuel central. Il pourra également y avoir diminution de l'acuité visuelle, micropsie ou apparition d'un scotome dans le champ visuel central, de même que des difficultés à effectuer ses tâches quotidiennes, telles que la lecture ou l'écriture. La classification du type de MNV se fait à l'aide de l'angiographie à la fluorescéine, et c'est elle qui guide le rétinologue dans le choix de traitement (ex : laser ou vertéporfine) à appliquer.

Pathogenèse de la DMLA : hypothèses

Quatre hypothèses principales ont été émises pour tenter d'expliquer la pathogenèse de la DMLA. La première est basée sur la nutrition et la seconde sur le vieillissement de l'ÉPR. La troisième met en cause la génétique via la mutation du gène ABCR qui code pour une protéine des photorécepteurs de type bâtonnet. Finalement, la quatrième hypothèse suggère qu'une anomalie de la perfusion oculaire serait à l'origine de la DMLA.

1) Nutrition

Cette hypothèse soutient que la nutrition a une influence sur la DMLA comme c'est le cas dans d'autres maladies, telles certaines formes de cancer, les maladies cardiovasculaires et les cataractes. Certains éléments nutritifs augmenteraient le risque de développer la DMLA, alors que d'autres pourraient la prévenir ou du moins, en ralentir le développement. Lors du mécanisme aérobie, plusieurs produits sont dérivés de l'oxygène : le superoxide, le peroxide d'hydrogène et les radicaux libres ¹³. Ces dérivés peuvent à leur tour initier une réaction de peroxydation lipidique, qui est fatale pour l'ADN, les protéines et les glucides ¹⁴. Deux mécanismes de défense contribuent à freiner les effets dommageables de ces réactions dangereuses. Il s'agit des enzymes antioxydantes (dismutase peroxide, catalase et peroxidase) qui réduisent les dérivés de l'oxygène, et des nutriments antioxydants (β -carotène, ascorbate et α -tocophérol) qui ont la capacité d'inhiber la peroxydation lipidique.

En raison de sa petite taille et de sa très forte vascularisation, l'oeil possède une oxygénation importante. De plus, l'oeil est continuellement stimulé par l'énergie lumineuse. Ces facteurs font de l'oeil un organe particulièrement à risque pour la peroxydation lipidique. Ceci est d'autant plus vrai pour la région maculaire qui est constamment sollicitée afin de maintenir une fonction visuelle optimale. Ceci expliquerait le nombre important de drusen, qui sont en fait l'accumulation des composantes de photorécepteurs endommagés par la peroxydation lipidique secondaire à la lumière et à la présence de radicaux libres en région maculaire ¹⁵. L'hypothèse nutritive suggère qu'une diète pauvre en antioxydants et en cofacteurs des enzymes antioxydantes tels les minéraux de zinc, de cuivre, de manganèse et de sélénium, pourrait contribuer au développement de la DMLA.

2) Vieillessement de l'ÉPR

Avec l'âge, il y a une accumulation de débris métaboliques au niveau de la rétine qui résulte de la phagocytose incomplète des cônes et des bâtonnets ¹⁶. Cette accumulation progressive de débris entraîne la formation de drusen et de dépôts basaux laminaires qui nuisent au fonctionnement des cellules de l'ÉPR. De plus, cette couche de débris agit telle une barrière au niveau de la membrane de Bruch, réduisant ainsi les échanges entre l'ÉPR et la choriocapillaire ^{17,18}.

Cliniquement, il est important de bien documenter la présence des dépôts basaux laminaires et des larges drusen, car ils peuvent évoluer vers la DMLA

exsudative et ce, même en présence d'acuités visuelles normales ¹². Des systèmes de gradation ont été créés afin de bien évaluer le stade et la progression de la DMLA non-exsudative ^{19,20}. Ces systèmes se basent sur le type et la grandeur des drusen, la région couverte par les drusen, leur confluence, de même que les changements pigmentaires de l'ÉPR et l'atrophie géographique.

3) Génétique

Cette hypothèse soutient qu'une défectuosité génétique, la mutation du gène ABCR codant pour une protéine de bâtonnets, serait à l'origine de la DMLA. Une étude récente a démontré que 16 % des patients atteints de DMLA possèdent cette mutation du gène ABCR, puisque ces patients sont hétérozygotes pour la délétion et la substitution d'acides aminés sur le gène ABCR ²¹. En étudiant d'autres maculopathies héréditaires similaires à la DMLA, telle que la dystrophie de Sorsby, la dystrophie rétinienne de Doyme, les drusen autosomiques dominants et la maladie de Stargardt, la recherche tente de définir s'il y aurait une cause génétique à la base de la DMLA ²².

4) Perfusion oculaire

L'hypothèse vasculaire propose qu'une déficience dans le flot sanguin choroïdien est le principal facteur dans la pathogenèse de la DMLA non-exsudative ^{23,24}. Cette hypothèse se base sur l'apparition de deux processus physiologiques, soit la rigidité sclérale et la vasoconstriction. On sait que la diminution du flot sanguin choroïdien serait attribuable à l'âge et à la diète, qui sont responsables de

l'augmentation de la rigidité de la sclère, de la membrane de Bruch et de la choroïde et par conséquent, d'une diminution de la pression de perfusion oculaire ²³⁻²⁵. L'infiltration lipidique de même que la dégénérescence du collagène et des tissus élastiques liées à l'âge augmenteraient la rigidité sclérale. L'hypothèse vasculaire suggère que ces changements de rigidité sont exagérés dans la DMLA ²⁴. Ainsi, la DMLA serait liée à une résistance accrue de la circulation choroïdienne à cause de changements hémodynamiques survenant au niveau des artères ciliaires postérieures courtes ²⁵. Lorsque la perfusion choroïdienne est diminuée, l'accumulation de débris cellulaires s'intensifie en raison du gradient osmotique plus important contre lequel l'ÉPR doit s'opposer pour assurer le transport métabolique. De plus, en présence d'une perfusion diminuée, il y a stimulation du facteur de croissance endothéliale vasculaire, ce qui peut entraîner la formation de membranes néovasculaires ²³.

Étant donné que la circulation choroïdienne est la seule source d'alimentation et d'élimination des déchets de la rétine externe, une variation du flot dans la choriocapillaire risque de compromettre sérieusement la fonction rétinienne et par conséquent, la vision en serait réduite ²⁶. Les résultats d'études récentes semblent confirmer la présence d'anomalies de perfusion oculaire dans la DMLA. Une phase choroïdienne prolongée et lente à l'angiographie à la fluorescéine a été associée à un risque élevé de développer une atrophie géographique ²⁶. Une étude menée à l'aide de l'imagerie Doppler couleur ²⁵ rapporte une vélocité diminuée et une pulsation augmentée dans l'artère centrale de la rétine et dans les artères ciliaires postérieures courtes chez les patients atteints de DMLA non-exsudative ²⁵. Finalement, une étude effectuée à l'aide de la fluxmétrie par laser Doppler a rapporté que les patients

atteints de DMLA non-exsudative présentaient une diminution du volume et du flot sanguin choroïdien par rapport aux valeurs moyennes obtenues dans le groupe contrôle ^{26,27}. Il est fort possible que cette réduction du volume et du flot sanguin choroïdien soit due simplement à une quantité diminuée de lumière laser atteignant la choriocapillaire, en raison des processus pathologiques maculaires qui y interfèrent.

Le deuxième aspect de l'hypothèse vasculaire s'intéresse à la vasoconstriction et à son influence sur la DMLA. Il est désormais connu qu'une mauvaise nutrition et des habitudes de vie sédentaire peuvent amener des complications de santé telle l'obésité, l'hypercholestérolémie et les maladies cardiovasculaires. Une prédisposition aux maladies cardiovasculaires peut affecter la vascularisation oculaire en diminuant le flot sanguin à la rétine. Cette diminution est attribuable à la constriction des vaisseaux sanguins qui réduit l'apport en oxygène et en nutriments à la macula. Plusieurs études ²⁸⁻³¹ sont en accord avec le concept associant l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, le tabagisme et l'hypercholestérolémie à la DMLA, car tous provoquent une vasoconstriction. Les recherches futures auront à clarifier l'importance jouée par les maladies cardiovasculaires dans le développement de la DMLA.

Techniques de mesure du flot sanguin oculaire

Flot sanguin oculaire pulsatile

Cette technique utilise la mesure de la pression intra-oculaire (PIO) afin de calculer le changement de volume oculaire qui survient avec les variations de PIO. La portion pulsatile du flot sanguin est liée à la systole, alors que sa portion stable est liée à la diastole. Le pneumotonomètre (UK-OBF) est relié à l'interface d'un micro-ordinateur qui enregistre diverses composantes du pouls oculaire : temps de systole, temps de diastole, rythme, volume, amplitude, PIO et flot sanguin oculaire pulsatile.

L'onde sinusoïdale obtenue représente la variation de la PIO durant le cycle cardiaque. La PIO diffère selon les changements du volume intraoculaire, également influencés par le cycle cardiaque. La différence maximale d'amplitude entre la PIO mesurée durant la systole et la diastole représente l'amplitude de pouls oculaire et se mesure en millimètres de mercure (mmHg). Des dérivations mathématiques sont utilisées afin de transformer l'amplitude du pouls oculaire en volume sanguin puis en flot sanguin oculaire ³². Ces calculs sont basés sur la variation de la PIO en fonction du cycle cardiaque et assument une rigidité sclérale constante.

Fluxmétrie par laser Doppler

La mesure du flot sanguin oculaire effectuée à l'aide de la fluxmétrie laser Doppler se base sur la vitesse des érythrocytes. L'effet Doppler (décalage de fréquences) se produit lorsque le laser atteint les érythrocytes en mouvement dans un

microvaisseau. Par ailleurs, il est important de préciser qu'une forte proportion de l'effet Doppler résulte du retour de fréquences en provenance du tissu de soutien rétinien qui est statique. Seulement une faible portion de l'effet Doppler résulte de la fréquence de retour des érythrocytes en mouvement.

Cette technique non invasive utilise une longueur d'onde près de l'infra-rouge (780-811 nm) qui pénètre bien dans l'ÉPR. La fluxmétrie par laser Doppler mesure la vitesse des érythrocytes et en dérive le flot sanguin ainsi que le volume sanguin.

Pendant que le sujet fixe la source laser, l'observateur vérifie l'alignement de la fixation sur un moniteur. Par la suite, un enregistrement continu des valeurs de flot sanguin soit du nerf optique, de la fovéa ou d'une autre région du fond d'oeil, est obtenu. L'enregistrement des valeurs de flot sanguin oculaire peut être utilisé lors de diverses conditions telles un test de provocation à l'eau froide, une hypoxie ou lors d'exercices aérobiques induits. Cette technique est utilisée dans le cadre de recherches sur l'aspect vasculaire du glaucome et de la dégénérescence maculaire, par exemple. Elle s'avère donc fort utile pour quantifier le flot sanguin oculaire chez l'humain.

Facteurs de risque

À ce jour, aucune des quatre hypothèses principales à l'origine de la DMLA n'a été appuyée par suffisamment de résultats pour être validée; il est donc primordial de s'attarder aux nombreux facteurs de risque associés à la maladie pour

être en mesure de bien informer la population âgée. Ces facteurs de risque sont habituellement d'origine biologique ou environnementale.

Les facteurs biologiques les plus importants liés à la DMLA sont la race et la couleur de l'iris. La prévalence de la DMLA est inférieure chez les individus de race noire (3,7 %) par rapport à ceux de race blanche (5,6 %) ³³. Cette différence est attribuée à un taux de mélanine oculaire plus important chez les individus de race noire, qui protégerait les structures rétinienne des radicaux libres ³³. Une autre étude a entre autres démontré que les Noirs non-hispaniques ont 50 % moins de risque de développer la DMLA après l'âge de 60 ans que les Blancs non-hispaniques ³⁴. Une étude a démontré que les personnes ayant des iris pâles ont un risque accru de progression de la DMLA vers le stade exsudatif par rapport aux individus ayant des iris foncés ³⁵, mais ceci n'est pas universellement accepté. Certaines études ont indiqué que l'hypermétropie pourrait accroître les risques de DMLA en raison du délai de perfusion choroïdienne causé par la forte rigidité sclérale de l'œil hypermétrope ^{23,35}.

Les facteurs environnementaux incluent le tabagisme et son lien avec les maladies cardiovasculaires, l'exposition à la lumière solaire de même que la nutrition ^{22-24,35}. Il a été rapporté que 83 % des patients atteints de DMLA étaient fumeurs comparativement à 65 % des individus du groupe contrôle ^{35,36}. Deux études épidémiologiques majeures ont démontré un lien existant entre l'hypertension artérielle et la DMLA ^{37,38}. De même, un lien a été retrouvé entre l'exposition à la

lumière solaire et la DMLA ^{39,40}. La lumière solaire pourrait accélérer le vieillissement de l'ÉPR par destruction photochimique. Finalement, la nutrition jouerait très probablement un rôle important, qu'il soit protecteur ou accélérateur, dans l'évolution de la DMLA. Certains nutriments auraient un effet antioxydant protecteur sur la rétine, alors que d'autres contribueraient à diminuer le risque de DMLA ⁴¹.

Techniques d'imagerie diagnostique de la DMLA

L'évolution de la technologie ophtalmique au cours des dernières années a permis le développement de nombreuses techniques d'imagerie diagnostique. Ces dernières ont été évaluées en recherche et sont progressivement appliquées dans l'environnement clinique. Ces techniques d'imagerie permettent d'accroître la précision diagnostique et le suivi de maladies oculaires. Les technologies décrites ici sont particulièrement bien adaptées à l'évaluation de la DMLA.

Imagerie numérique

L'imagerie numérique est une technique diagnostique qui permet la comparaison de plusieurs images entre elles et la quantification objective des diverses anomalies (drusen, membrane néovasculaire et atrophie de l'ÉPR) à l'étude à l'aide de logiciels d'analyse. Les images numérisées ainsi obtenues sont classées dans une banque de données centralisée, facilitant leur consultation et leur utilisation à des fins de suivi ou d'études cliniques ⁴². L'imagerie numérique est de plus en plus utilisée pour la photodocumentation du fond d'oeil, que ce soit par l'utilisation de

caméra CCD (charged couple device) ou de l'ophtalmoscopie par balayage au laser⁴². Cette dernière technique utilise une lumière de longueur d'onde élevée ($\lambda = 670$ nm ou plus) et une optique confocale, permettant l'acquisition d'images du fond d'oeil en temps réel, sans nécessiter de dilatation pupillaire.

Angiographie à la fluorescéine

La technique d'imagerie rétinienne la plus utilisée dans le diagnostic clinique de la DMLA exsudative demeure l'angiographie à la fluorescéine. La fluorescéine au sodium émet de la fluorescence lorsqu'elle est exposée à une lumière bleue ($\lambda = 465$ - 490 nm). Injectée par voie intraveineuse, elle emprunte la circulation systémique et se rend jusqu'à la circulation oculaire. Son faible poids moléculaire lui permet de diffuser à travers les capillaires de la choriocapillaire. Ainsi, suite à une dilatation pupillaire, l'illumination du fond d'oeil avec une lumière bleue rend possible la visualisation de la circulation rétinienne. Un filtre jaune-vert ($\lambda = 520$ - 530 nm) bloquant la lumière bleue est nécessaire pour une observation adéquate, car il augmente la visibilité de la fluorescéine. Il est primordial de faire l'angiographie et la biomicroscopie du fond d'oeil, afin d'identifier clairement les éléments clinicopathologiques recherchés⁴³.

Normalement, les jonctions serrées du réseau capillaire endothélial ne permettent pas la diffusion de la fluorescéine. Dans la DMLA, on retrouve une hyperperméabilité capillaire qui, en fonction des atteintes pathologiques dans le complexe ÉPR-membrane de Bruch-choriocapillaire, donne lieu à des anomalies

caractéristiques du patron de fluorescéine observé. L'hyperfluorescence se rencontre en présence de drusen durs ou mous, de détachement fibrovasculaire, atrophique ou séreux de l'ÉPR, de fibrose sous-rétinienne, de bris de l'ÉPR avec infiltration liquidienne, de bordures de lésions secondaires au laser et de néovascularisation choroïdienne. Trois types d'hyperfluorescence peuvent être observés; le défaut de type fenestration (window defect) où l'hyperfluorescence diminue avec le temps, le défaut de type entaché (staining) où l'hyperfluorescence persiste et augmente avec le temps, comme en présence d'une atrophie géographique et finalement, le défaut de type écoulement où l'hyperfluorescence progresse en intensité dans le temps et se répand considérablement, comme c'est le cas en présence d'une membrane néovasculaire. L'hypofluorescence se voit lors d'hémorragie, d'accumulation lipidique, de prolifération pigmentaire, d'atrophie de la choriocapillaire, de thrombose d'un capillaire artériel rétinien suite à la photocoagulation et d'un détachement hémorragique de l'ÉPR ⁴³.

L'angiographie à la fluorescéine est utilisée principalement pour mieux diagnostiquer et localiser les limites de la membrane néovasculaire. De nombreuses photographies de fond d'oeil sont prises selon un protocole standard. Tout d'abord, des photographies noir et blanc de la macula sont prises en stéréoscopie avec un filtre anérythre. Par la suite, des séquences rapides de photographies sont prises lors de l'injection de la fluorescéine. Toujours en stéréoscopie, des photographies sont prises post-injection à des temps précis et standards. À la fin, une photographie couleur stéréoscopique de la macula sera exécutée. L'analyse détaillée des

photographies confirmera s'il y a présence de membrane néovasculaire, ainsi que le type de cette dernière le cas échéant.

La membrane néovasculaire peut être classifiée en trois catégories : classique, occulte avec ou sans détachement fibrovasculaire de l'ÉPR ^{44,45}. La membrane de type classique sera reconnue par un apport de fluorescéine précoce dans la phase rapide du remplissage choroïdien, même avant que les vaisseaux rétiniens soient tous remplis. Une région d'hyperfluorescence bien démarquée qui augmente en intensité dans la phase moyenne en raison de l'écoulement de la membrane néovasculaire dans l'espace sous-rétinien la caractérise. La membrane occulte présente des bords moins bien démarqués que la membrane classique et est souvent accompagnée d'un détachement fibrovasculaire de l'ÉPR. Elle requiert plus de temps avant de se colorer, soit de 90 à 120 secondes après l'injection, après quoi l'intensité de la fluorescéine augmente ⁴⁶⁻⁴⁸. Très souvent, les limites de la membrane néovasculaire, quel que soit son type, seront obscurcies par un épanchement sanguin ou séreux près de la membrane ou encore par la présence de tissus fibreux ou de pigments bloquant la diffusion de la fluorescéine. Il est important de souligner que l'angiographie à la fluorescéine se répète à un, deux, et trois mois post-traitement au laser et à six, neuf, douze mois suite à une photocoagulation de membrane néovasculaire pour déceler les cas de membranes néovasculaires récurrentes ^{49,50}.

Une angiographie à la fluorescéine est habituellement essentielle dans les cas cliniques suivants : possibilité d'une membrane néovasculaire, présence de

métamorphopsie, présence d'un scotome central ou paracentral, changement récent et soudain de la vision centrale, en particulier chez les patients âgés de 65 ans et plus ayant de larges drusen mous et confluent. L'angiographie sera également pratiquée pour confirmer le diagnostic chez les patients présentant un épanchement liquidien ou sanguin sous-rétinien, une élévation de l'ÉPR, un oedème maculaire ou syndrome d'Irvine, une prolifération pigmentaire et une fibrose sous-rétinienne ⁵¹. L'angiographie n'est pas requise en présence de DMLA non exsudative sans large drusen ou métamorphopsie, et elle est évidemment contre-indiquée si un patient est allergique à la fluorescéine.

Angiographie à l'indocyanine verte (AIV)

L'angiographie à l'indocyanine verte (AIV) est une technique diagnostique plutôt récente dans l'évaluation de la circulation choroïdienne. Elle est très utile dans le diagnostic de patients atteints de DMLA exsudative avec membrane néovasculaire occulte (MNVO). Grâce à l'AIV, des MNVO proliférantes peuvent être photocoagulées au laser en réduisant la zone de photocoagulation, permettant ainsi de préserver les fonctions visuelles maculaire et fovéolaire.

L'AIV s'effectue à l'aide d'un système à haute résolution digitale permettant en particulier, d'évaluer les phases tardives des angiographies (jusqu'à 30 minutes après l'injection du colorant) ⁴³. L'indocyanine verte s'injecte par voie intraveineuse où elle se liera aux protéines plasmatiques et demeurera dans l'espace vasculaire. Bien que les réactions à l'indocyanine soient moins fréquentes qu'avec la

fluorescéine, elle est contre-indiquée chez les patients ayant des allergies aux fruits de mer ou ayant une maladie hépatique, puisque ces patients démontrent plus souvent une susceptibilité aux colorants (iode, fluorescéine, indocyanine verte).

L'AIV présente les mêmes caractéristiques que l'angiographie à la fluorescéine pour la membrane néovasculaire classique (MNVC) : hyperfluorescence précoce avec écoulement progressif dans l'espace sous-rétinien durant la phase tardive, quoique moins intense et moins démarquée pour l'AIV en comparaison avec l'angiographie à la fluorescéine. Il est très important de pouvoir caractériser les divers types de MNVO puisqu'elles sont présentes chez plus de 85 % des patients avec DMLA exsudative ⁵². L'AIV, contrairement à l'angiographie à la fluorescéine, est capable d'identifier diverses régions d'une MNVO, ce qui facilite les décisions futures quant au traitement initial et au suivi dans le cas de MNVO récurrentes.

Traitements : avenues actuelles et futures

De nouveaux traitements, dont plusieurs ont été testés lors d'études cliniques prospectives randomisées, ont été développés pour traiter la DMLA. D'autres traitements prometteurs sont également à l'étude, mais ne sont pas utilisés de routine dans la thérapie de la DMLA.

Antioxydants

Les antioxydants, ou suppléments vitaminiques, ont été largement utilisés au cours de la dernière décennie, que ce soit dans le traitement du cancer, du

vieillessement de la peau ou de la DMLA. Les principaux antioxydants utilisés sont les vitamines C et E, les carotènes et le zinc.

L'acide ascorbique est la forme active de la vitamine C. Cet acide promeut la régénération de la vitamine E. Plusieurs études expérimentales chez l'animal ont confirmé les bénéfices de l'acide ascorbique, qui protégerait la rétine alors d'une exposition excessive à la lumière intense ^{53,54}. Ces résultats ne sont par contre pas aussi concluants chez l'humain, puisqu'il est rare de retrouver la même concentration vitaminique chez ce dernier par rapport au modèle animal ^{53,54}.

La vitamine E joue un rôle de protection des tissus lipidiques contre les radicaux libres. La forme la plus active de la vitamine E est l' α -tocophérol qui est retrouvée dans le plasma sanguin et les érythrocytes. Abondante en lipoprotéine de faible densité, la vitamine E permet d'interrompre l'action de la peroxidase lipidique. La vitamine E se retrouve aussi dans la rétine, en particulier au niveau de l'ÉPR ⁵⁵. La vitamine E aurait aussi un rôle protecteur contre les maladies cardiovasculaires ⁵⁶, ce qui pourrait être bénéfique pour la DMLA si la recherche confirme l'importance des maladies cardiovasculaires comme facteur de risque de la DMLA.

La carotène est un pigment d'origine végétale qui a la capacité d'absorber la lumière visible. De nombreux types de carotènes se métabolisent en vitamine A une fois absorbés par l'humain. La carotène aurait une capacité antioxydative et ce, indépendamment de la vitamine A. Certaines études indiquent que la prise de

carotènes, telles la lycopène, les α et β -carotènes, la lutéine et la zéaxanthine, soit par un apport de fruits et de légumes ou par l'ingestion de suppléments, réduirait significativement le risque de développer une DMLA exsudative ⁵⁷, ce qui n'est pas universellement accepté cependant ⁵⁸. La lutéine et la zéaxanthine se retrouvent naturellement dans la région maculaire ⁵⁹ où leur apport pigmentaire pourrait améliorer l'absorption de lumière bleue, agissant tels des antioxydants. La plupart des légumes ou fruits verts ou de couleur jaune ou orange sont reconnus comme étant riches en lutéine et en zéaxanthine, en particulier le maïs, les poivrons oranges, verts ou rouges, les épinards, les kiwis, les oranges, les raisins et les courgettes ⁶⁰.

Le zinc est un élément vital servant à la croissance et au développement. Il sert de co-facteur pour plus de 200 enzymes, telles la catalase et la dismutase superoxyde qui jouent un rôle dans l'élimination des radicaux libres. Une déficience en zinc pourrait donc nuire au fonctionnement de l'ÉPR. Le zinc est impliqué dans la synthèse du rétinol, en médiant le transport de la vitamine A dans la circulation, à partir du foie ⁶¹. Une déficience en zinc réduit le métabolisme de la vitamine A et induit des problèmes de vision nocturne. Cependant, malgré le rôle important joué par le zinc au niveau de la rétine, son utilisation dans le traitement de la DMLA non exsudative ^{28,58,62} n'est pas encore concluant.

Récemment, l'étude AREDS (Age-related eye disease study), sur la base d'essais cliniques et d'un suivi de 6,3 années, conclut que la prise d'antioxydants, de zinc et de cuivre réduit d'environ 25 % le développement de la DMLA avancée chez

les patients à risque. Cette étude recommande donc la prise d'antioxydants, de zinc et de cuivre chez les patients à risque et non fumeurs, car les bénéfices sont nettement supérieurs aux désavantages qui eux sont minimes ⁶³. Il est recommandé que les patients fumeurs ne prennent pas d'antioxydants composés en partie de bêta-carotène, car cette dernière fait augmenter le risque de néoplasie pulmonaire.

Photocoagulation au laser pour la néovascularisation choroïdienne

La photocoagulation au laser est un traitement reconnu et approuvé depuis plusieurs années pour le traitement de la DMLA exsudative avec néovascularisation. Ce traitement est effectué suite à une angiographie à la fluorescéine qui est utilisée pour délimiter la lésion à traiter. De nombreuses études ont effectivement démontré les bénéfices de la photocoagulation au laser qui diminue significativement les pertes visuelles secondaires à la néovascularisation. Selon le site de la néovascularisation, le laser argon (bleu-vert) ou le laser krypton (rouge) est utilisé. Dans tous les cas, la région de néovascularisation est entièrement recouverte de brûlures jusqu'à l'obtention du blanchiment total du tissu rétinien visé ⁶⁴.

Les critères d'éligibilité de l'utilisation de la photocoagulation au laser sont : l'acuité visuelle, la composition et la dimension de la membrane néovasculaire, ainsi que sa localisation par rapport au centre de la macula ⁶⁵. Ce traitement est considéré efficace pour tout oeil rencontrant les critères d'éligibilité, car il détruit la membrane néovasculaire et diminue la perte visuelle associée à l'évolution naturelle de la DMLA exsudative. Le traitement est efficace en particulier chez les patients

présentant une néovascularisation choroïdienne bien délimitée. Bien qu'il soit efficace, ce traitement n'est pas idéal, car il cause une destruction localisée des couches rétinienne sous-jacentes en créant un scotome correspondant à la région rétinienne traitée au laser dans le champ visuel du patient. Également, il faut noter qu'il y a souvent récurrence des membranes néovasculaires, malgré le traitement. Finalement, les critères d'éligibilité font en sorte que ce traitement est applicable à une faible proportion seulement des yeux atteints de DMLA exsudative.

Thérapie photodynamique (Visudyne^{MD} ou verteporfine)

La thérapie photodynamique (TPD) a été évaluée lors de nombreuses études cliniques randomisées au cours des deux dernières années, et est acceptée au Québec pour le traitement de la DMLA exsudative. Ce traitement s'effectue en clinique ambulatoire et ne requiert pas d'hospitalisation. Il consiste en une occlusion photochimique locale des vaisseaux nourrissant la membrane néovasculaire. La TPD requiert l'utilisation d'une substance photosensible et lipophile, la verteporfine, qui s'accumule dans les tissus prolifératifs de la membrane néovasculaire suite à son injection intraveineuse. Quinze minutes après l'injection intraveineuse, la lésion est traitée avec une diode laser de 689 nm, sur une surface plus grande de 1 mm par rapport à la dimension linéaire maximale de la lésion. L'accumulation sélective de la verteporfine au niveau de la membrane néovasculaire (MNV) est due à un nombre élevé de récepteurs des lipoprotéines à basse densité (LDL). La verteporfine se loge dans les cellules endothéliales où l'on retrouve ces récepteurs à LDL ⁶⁶.

Les molécules de verteporfine qui sont activées par la lumière laser libèrent sous forme active de l'oxygène et des radicaux libres qui, à leur tour, causeront des dommages cellulaires localisés et spécifiques à la zone traitée. La TPD détruit la néovascularisation par des mécanismes cellulaire, vasculaire et immunologique^{66,67}.

Les résultats de deux essais cliniques randomisés sur une période de 24 mois indiquent que près de la moitié des patients traités à la verteporfine versus près du tiers des patients ayant reçu un placebo ont perdu moins de trois lignes d'acuité visuelle. Les patients atteints de lésions classiques répondent mieux au traitement que les patients présentant les autres types de MNV. L'amélioration de l'acuité visuelle suite au traitement à la verteporfine chez les patients atteints de MNV à prédominance classique était stable sur la période étudiée, soit deux ans⁶⁸. Au Canada, une étude épidémiologique récente a démontré que le traitement à la Visudyne^{MD} augmente la qualité de vie chez les patients traités atteints de MNV sous-fovéolaire classique versus les patients atteints de MNV sous-fovéolaire classique n'ayant pas reçu le traitement⁶⁹. Cependant la TPD doit être répétée aux trois mois environ, car la Visudyne^{MD} se veut un traitement stabilisateur et non curatif, donc une réapparition de la MNV est possible et doit être évaluée à cette fréquence.

L'avantage principal de ce traitement est qu'il détruit les tissus pathologiques, sans porter atteinte aux tissus sains⁶⁷. Le spectre d'absorption de la verteporfine, associé à une longueur d'onde optimale, permet de pénétrer les opacités

cristalliniennes de la personne âgée, ainsi que la majorité des structures rétinienne. Le potentiel photosensible et la pharmacocinétique de la verteporfine permettent de réduire le temps d'exposition au laser utilisé pour le traitement ⁶⁷. Une particularité de la TPD est que suite au traitement, les patients doivent se couvrir afin de limiter au maximum l'exposition solaire ⁷⁰. Le port de chapeau, lunettes solaires, chandail à manches longues et pantalons est recommandé pour toute exposition extérieure et ce, pour une période de 48 heures post-traitement ⁷⁰.

Inhibiteurs de l'angiogenèse

Une thérapie pharmacologique utilisant des médicaments inhibant l'angiogenèse a été proposée dans le traitement de la DMLA. L'objectif de cette thérapie est de prévenir la formation de drusens ou encore d'en favoriser la destruction dans la DMLA non-exsudative, et d'inhiber l'angiogenèse.

Cette thérapie a été développée sur la base d'une théorie voulant que plusieurs facteurs contribuent à l'angiogenèse dans la DMLA: 1) les drusens et la réponse inflammatoire qui leur est associée serviraient de stimulus angiogénique, 2) le facteur de croissance des fibroblastes et le facteur de croissance endothélial vasculaire qui se trouvent naturellement dans l'ÉPR pourraient être stimulés lorsque la fonction de ce dernier est altérée par l'accumulation de lipides et de radicaux libres, 3) la perte de l'intégrité de la membrane de Bruch est suffisante à elle seule pour déclencher le processus de néovascularisation, 4) le flot choroïdien réduit de la

rétine externe favorise la production du facteur de croissance endothélial vasculaire⁷¹, 5) une composante génétique directe peut contribuer à l'angiogenèse⁷².

Ce traitement prophylaxique est administré à des patients bien spécifiques: ceux qui présentent de larges drusen et changements pigmentaires et qui sont à haut risque de développer une membrane néovasculaire, ceux ayant de la néovascularisation dans un oeil et ceux ayant reçu des traitements préalables de photocoagulation au laser. Les agents pharmacologiques anti-angiogéniques testés à ce jour sont les anti-inflammatoires, l'interféron^{73,74}, les dérivés de la fumagilline, l'interleukine 12, la thalidomide et les récepteurs antagonistes du facteur de croissance endothélial vasculaire. D'autres agents anti-angiogéniques à l'étude sont l'angiostatine et l'endostatine. Il est important de noter que la plupart des ces études pharmacologiques en sont au tout début de leurs phases cliniques. La très grande majorité de ces études sont effectuées tout d'abord au sein d'études pré-cliniques en cancérologie et par la suite, se poursuivent en ophtalmologie. Il est présentement trop tôt pour avancer des conclusions, mais l'espoir est grand, que dans un futur rapproché, ces agents participeront activement au traitement de la DMLA.

Membranectomie

Les progrès de la chirurgie vitréorétinienne permettent l'accès à la résection chirurgicale (membranectomie) des membranes néovasculaires. Les patients pouvant profiter de cette chirurgie sont habituellement ceux qui présentent de larges lésions

sous-fovéolaires avec ou sans bords bien définis et qui ne sont pas éligibles à la photocoagulation au laser.

Il s'agit d'une intervention chirurgicale où il a été démontré que plus de 80 % des yeux opérés par membranectomie sous-fovéolaire ont obtenu des acuités visuelles de 20/200 ou mieux ^{75,76}. Toutefois, la membranectomie rend difficile la préservation de l'intégrité de l'ÉPR en raison de la localisation de la membrane, qui se situe sous l'ÉPR et la membrane de Bruch. Il peut parfois y avoir épanchement de sang sous l'ÉPR, limitant ainsi le gain post-opératoire, décollement de rétine ou apparition de cataractes post-opératoires. Il existe une controverse quant aux résultats entourant la membranectomie. C'est pourquoi les résultats d'une importante étude randomisée en cours (Submacular Surgery Trial) sont attendus afin de préciser les avantages et les inconvénients de la membranectomie par rapport à d'autres traitements de la néovascularisation. Cette étude inclut des yeux avec hémorragie sous-rétinienne trop répandue pour être traitée par photocoagulation ou TPD ou des yeux avec une MNV classique et une acuité visuelle de 20/100 à 20/800 ⁷⁷.

Thérapie génique

Les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique ont permis d'identifier quatre gènes qui seraient impliqués dans diverses maladies maculaires: l'adénosine triphosphate spécifique à la rétine (ATP-binding cassette transporter gene retina - ABCR), la périphérine/RDS (retinal degeneration slow), le gène inhibiteur des métalloprotéinases-3 (TIMP3) et le gène de la dystrophie maculaire de

Best (BMD). Les études sur l'identification du gène ABCR et de ses mutations, quoique controversées, rapportent que 30 % des cas de DMLA atrophique seraient reliés à une hérédité dominante du gène ABCR ⁷⁸. Ces mêmes études révèlent que des mutations du gène TIMP3 pourraient causer une DMLA exsudative avec composante néovasculaire. Bien que la mutation du gène ABCR soit exprimée dans les bâtonnets, il pourrait devenir toxique pour les cellules adjacentes de l'ÉPR. Il existe pour le moment trop peu d'informations permettant de jeter les bases d'une thérapie génique significative.

Conclusion

En résumé, la DMLA est une maladie oculaire complexe d'origine multifactorielle probable pour laquelle peu de traitements efficaces existent. Le fait que la DMLA comporte deux stades complexifie les recherches. Les connaissances actuelles ne permettent pas de favoriser une hypothèse plutôt qu'une autre pour expliquer la DMLA, d'où l'importance de poursuivre la recherche au niveau de la nutrition, du vieillissement de l'ÉPR, de la génétique et de l'hémodynamique oculaire. De nombreuses techniques diagnostiques permettent de mesurer le flot sanguin oculaire et de mieux imager le complexe ÉPR-membrane de Bruch-choriocapillaire. De plus, avec l'avènement de la génétique dans le domaine de la DMLA, de nouvelles voies thérapeutiques seront explorées. Des recherches ultérieures seront nécessaires avant de posséder des certitudes et d'établir la conduite à suivre pour le traitement de la DMLA.

Cette revue de littérature sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge introduit les projets de recherche effectués dans le cadre d'une maîtrise en sciences de la vision. Nous avons décidé d'orienter nos recherches vers l'hypothèse hémodynamique de la DMLA, plus précisément sur l'étude du flot sanguin choroïdien dans la DMLA. Un premier projet compare l'état du flot sanguin choroïdien à travers les stades atrophique, exsudatif et disciforme de la DMLA au flot sanguin choroïdien de sujets contrôles sains et dans la même catégorie d'âge. Le deuxième projet s'attarde à la mesure du flot sanguin choroïdien pré et post thérapie photodynamique à la verteporfine (Visudyne^{MD}), seul traitement stabilisateur reconnu actuellement pour le stade exsudatif de la DMLA. Nous sommes assurés que les résultats de ces projets apporteront de nouvelles connaissances dans un domaine encore peu investigué, soit la perfusion oculaire chez les patients atteints de DMLA.

Références

1. Loewenstein A, Bressler NM, Bressler SB. Epidemiology of RPE disease. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, eds. *Retinal pigment epithelium: current aspects of function and disease*. New York: Oxford University Press, 2000.
2. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Talor HK. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989;107:847-52.
3. Leibowitz H, Krueger D, Maunder L, Milton RC, Kini NM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR. : The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24 : 335-610.
4. Klein R, Klein B, Jensen S, Meuer S. The Five-year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy; The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1997; 104 : 7-21.
5. Klein R. Epidemiology. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St.Louis; Mosby, Inc.; 1999, 31-55.
6. Hyman L, He O, Grimson R. Risk factors of age-related maculopathy (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33; 548.
7. Tielsch J, Javitt J, Coleman A, Katz J, Sommer A. The prevalence of blindness and visual impairment among nursing home residents in Baltimore. *N Engl J Med* 1995;332 :1205-1209.
8. Rhee D, Pyfer M. The Wills Eye Manual; Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
9. Alexander L. Primary Care of the Posterior Segment, 2nd edition. Norwalk; Appleton & Lange; 1994.
10. Ramrattan R, van der Schaft T, Mooy C, de Bruijn W, Mulder P, de Jong P. Morphometric Analysis of Bruch's Membrane, the Choriocapillaris, and the Choroid in Aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994 : 35 :2857-2864.
11. Van der Schaft T, Mooy C, de Bruijn W, Oron F, Mulder P, de Jong P. Histologic Features of the Early Stages of Age-related Macular Degeneration; A Statistical Analysis. *Ophthalmol* 1992; 99 : 278-286.

12. Curcio C, Leigh Millican C. Basal Linear Deposit and Large Drusen Are Specific for Early Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117 : 329-339.
13. Frei B: Reactive oxygen and antioxydant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med* 1994; 97 suppl 3a: 5s-13s.
14. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxydants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 248-254.
15. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 375-413.
16. Harris A, Chung H, Ciulla T, Kagemann L. Progress in Measurement of Ocular Blood Flow and Relevance to Our Understanding of Glaucoma and Age-related Macular Degeneration. *Progress Retinal Eye Research* 1999; 18 :669-687.
17. Chen J, Fitzke F, Pauleikhoff D, Bird A. Functional Loss in Age-related Bruch's Membrane Change With Choroidal Perfusion Defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33 : 334-340.
18. Pauleikhoff D, Chen J, Chisholm IH, Bird A. Choroidal perfusion abnormality in age related macular disease. *Am J Ophthalmol* 1990 : 109 : 171.
19. Klein R, Davis M, Magli Y, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin Age-related Maculopathy Gradin System. *Ophthalmol* 1991; 98 : 1128-1134.
20. Bird A, Bressler N, Bressler S, Chisholm IH, Coscas G , Davis MD, deJong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R et al. An International Classification and Gradin System for Age-related Maculopathy and Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 1995; 39 :367-374.
21. Allikmets R, Shroyer N. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; 277 :1805-1807.
22. Ciulla T, Danis R, Harris A. Age-related Macular Degeneration : A Review of Experimental Treatments. *Surv Ophthalmol* 1998; 43 :134-146.
23. Friedman E. Editorial : A Hemodynamic Model of the Pathogenesis of Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 : 677-682.

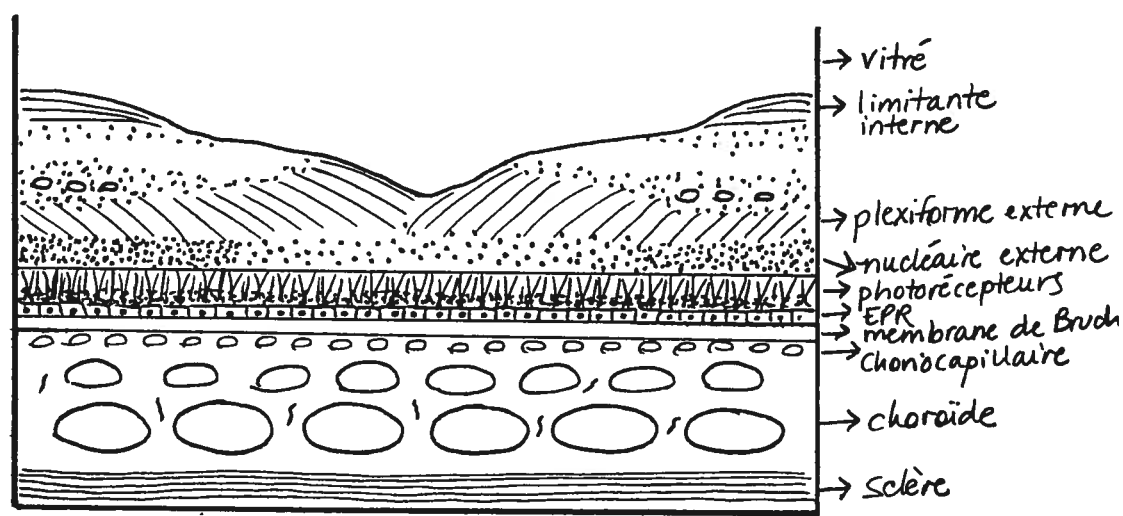
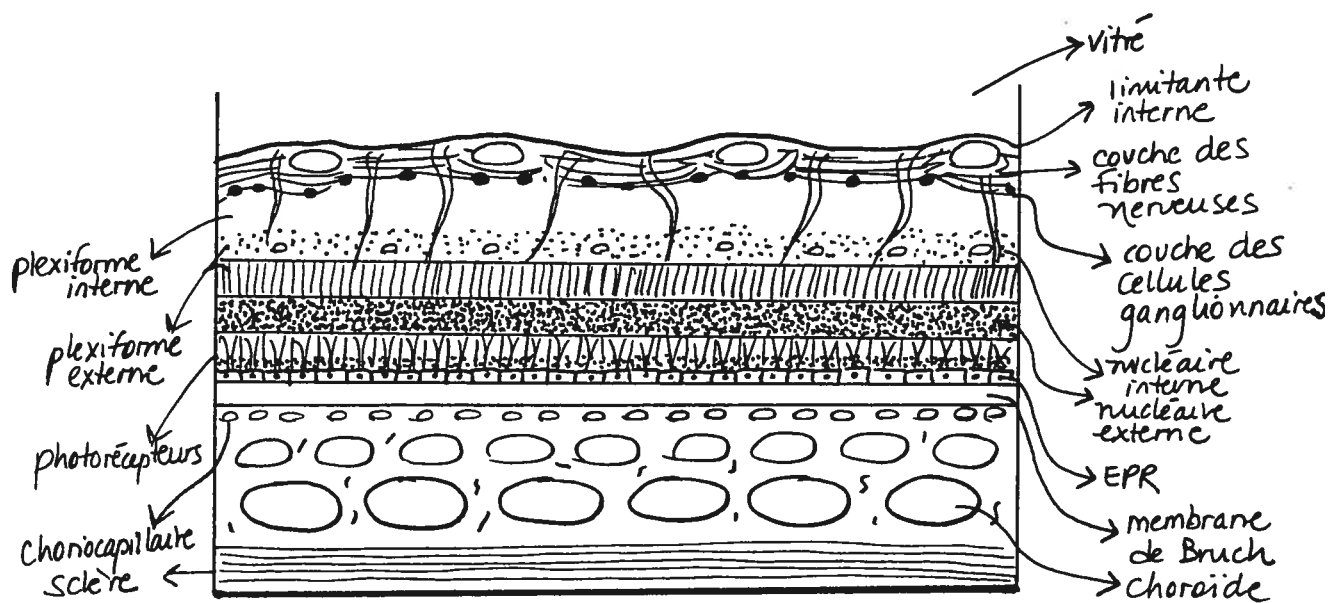
24. Friedman E. Pathogenesis : A Hemodynamic Model. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St Louis, Mosby; 1998. 173-178.
25. Friedman E, Krupsky S, Lane AM, Oak S, Friedman E, Egan K, Gragoudas E. Ocular Blood Flow Velocity in Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 1995; 102 :640-646.
26. Grunwald J. Choroidal Blood Flow. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St Louis: Mosby; 1998. 167-172.
27. Grunwald J, Hariprasad S, DuPont J, Maguire M, Fine S, Brucker A, Maguire A and Ho A. Foveolar Choroidal Blood Flow in Age-related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39 : 385-390.
28. Eye Disease Case-Control Study. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.
29. Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study : the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 190-200.
30. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996; 276: 1141-1146.
31. Christen WG et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996; 276: 1147-1151.
32. Torsten Krakau CE. A model for pulsatile and steady ocular blood flow. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1995; 233: 112-118.
33. Klein R, Clegg L, Cooper L, Hubbard L, Klein BE, King WN, Folsom AR. Prevalence of Age-related Maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117 : 1203-1210.
34. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy : third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmol* 1995; 102 : 371-381.
35. Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D, Bourguignon C, Harpey C, Brault Y, Coste M, Moccatti D, Bourgeois H. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 : 996-1002.

36. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL. Senile macular degeneration; a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118 : 213-227.
37. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104 : 216-219.
38. Klein R, Klein BEK, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1993; 100 : 406-414.
39. Bressler N, Munoz B, Maguire M, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR, West SK. Five-year incidence in a disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 301-308.
40. Cruickshanks K, Klein R, Klein B. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111 : 514-518.
41. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress Retinal Eye Research*. 2001; 20 (2): 227-253.
42. Goldbaum MH. Digital image processing for ocular fundus images. *Ophthalmol Clin North Am* 1990; 3: 447-466.
43. Pieramici DJ, Bressler SB. Fluorescein angiography. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St. Louis; Mosby; 1998. 219-236.
44. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102: 217-229.
45. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996; 103: 1260-1270.
46. Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, Alexander J, Green WR. Clinicopathologic correlation of occult neovascularization in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32: 698.
47. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1242-1257.

48. Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler JB, Elman MJ, Murphy RP, Flood TP, Hawkins BS, Maguire MG, Fine SL. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. *Ophthalmology* 1989; 96: 1526-1534.
49. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1220-1231.
50. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and Recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 825-831.
51. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 375-413.
52. Guyer DR, Yanuzzi LA, Ladas I, Slakter JS, Sorensen JA, Orloch D. Indocyanine green-guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaques of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 693-697.
53. Li Z, Tso Mo, Wang HM, Organisciak PT. Amelioration of photic injury in rat retina by ascorbic acid: a histopathologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1589-1598.
54. Organisciak DT, Jiang YL, Wang HM, Bicknell I. The protective effect of ascorbate in the retinal light damage of rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1580-1588.
55. Friedrichson T, Kalbach HL, Buck P, vanKuijk FJ. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res* 1995; 14: 693-701.
56. Stampfer MJ, Rimm EB. Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (suppl 6): 1365s-1369s.
57. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group, *JAMA* 1994; 272: 1413-1420.
58. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 991-997.

59. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 843-849.
60. Sommerburg O, Keunen JE, Bird AC and van Kuijk FJ. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 (8):907-910.
61. Cho E, Hung S, Seddon JM. Nutrition. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St. Louis: Mosby; 1998. 57-67.
62. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 192-198.
63. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trials of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001 Oct; 119(10): 1417-1436.
64. Berger JW, Fine SL. Laser Treatment for Choroidal Neovascularization. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. ST. Louis; Mosby; 1998. 279-296.
65. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 912-918.
66. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001;85: 483-95.
67. Bressler NM, Bressler SB. Photodynamic Therapy with Verteporfin (Visudyne): Impact on Ophthalmology and Visual Sciences. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 624-628.
68. TAP Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 198-207.
69. Sharma S, Hollands H, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Sharma SM. Improvement in quality of life from photodynamic therapy: a Canadian perspective. *Canadian Journal Ophthalmology* 2001 Oct;36 (6):332-338.
70. Sharma S. Update in retina: photodynamic therapy for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2001;36:7-10.

71. Frank RN. Growth factors in age-related macular degeneration: pathogenic and therapeutic implications. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 341-353.
72. Pieramici DJ, Bressler SB. Fluorescein angiography. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St. Louis; Mosby; 1998. 219-236.
73. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Interferon alpha-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 865-872.
74. Fung WE. Interferon alpha-2a for treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 349-350.
75. Thomas MA, Pickinson JC, Melberg NS, Ibancz HE, Phaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994; 101: 1384-1396.
76. Berger AS, Kaplan HJ. Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1992; 99: 969-976.
77. Bressler NM. Submacular surgery. Are randomized trials necessary ? *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1557-60.
78. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; 277: 1805-1807.



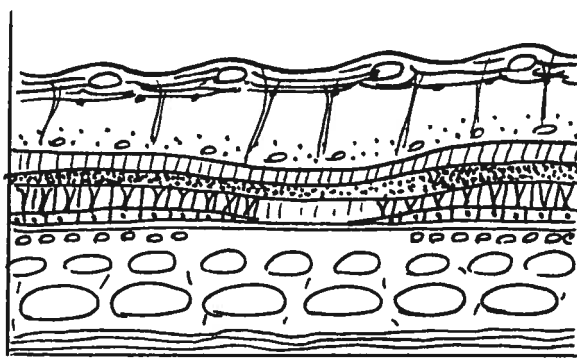


Fig. 3 Schéma d'une perte
de l'EPR et de choriocapillaire.

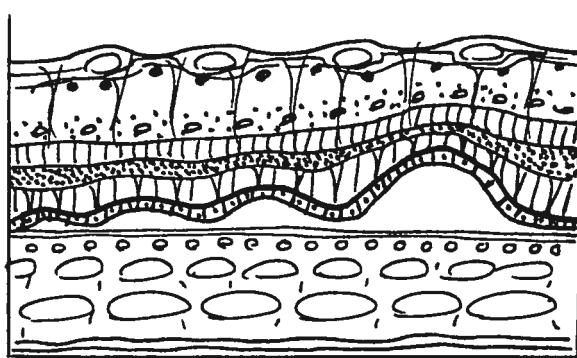


Fig. 4 Schéma de drusens.

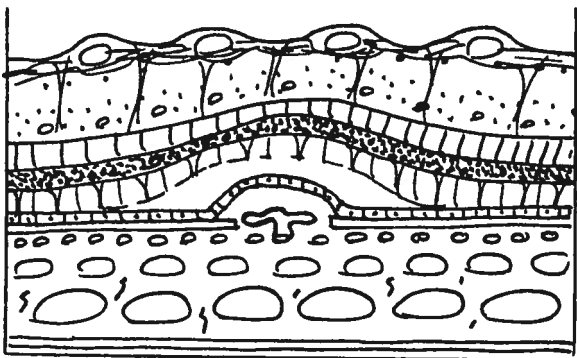


Fig. 5 Schéma d'une
néovascularisation
choroïdienne.

Chapter 1

Pulsatile choroidal blood flow in age-related macular degeneration

Pulsatile choroidal blood flow in age-related macular degeneration

Purpose : According to the vascular theory for age-related macular degeneration (ARMD) , choroidal blood flow is reduced due to an increased resistance to blood flow in the choroidal vessels. Our objective was to compare global choroidal blood flow between ARMD patients at the dry, wet and disciform stages of the disease and non-ARMD controls to see if blood flow is impaired in ARMD.

Methods : 96 eyes of 78 volunteers over 60 years of age were divided into 4 groups: 1) 18 healthy eyes without ARMD, 2) 39 eyes with dry ARMD, 3) 29 eyes with wet ARMD and 4) 10 eyes with disciform ARMD. A UK-OBF tonometer was used to measure the pulsatile ocular blood flow (POBF), an index of global choroidal blood flow, twice in each eye for all subjects. Any statistical significance in group averaged data sets was identified by ANOVAs for $p = 0.05$.

Results : The group averaged POBF did not differ across the test groups. Comparisons across subject groups showed that the POBF did not differ statistically ($p > 0.05$) between healthy eyes ($741.6 \mu\text{l}/\text{min} \pm 53.6$), nor eyes with dry ($832.2 \mu\text{l}/\text{min} \pm 48.1$), wet ($860.6 \mu\text{l}/\text{min} \pm 63.0$) or disciform ($722.9 \mu\text{l}/\text{min} \pm 61.9$) ARMD.

Conclusions : For this test group of patients, our results indicate that ARMD does not impair global choroidal blood flow. Future studies will evaluate the possibility that choroidal blood flow is altered more focally in the subfoveal area, where most

clinical manifestations of the disease are observed, through laser Doppler flowmetry measurements.

Key words : pulsatile choroidal blood flow, age-related macular degeneration, choroidal circulation, aging

Introduction

Age-related macular degeneration (ARMD) is the most prevalent ocular disease in the North American population over 60 years of age ¹. ARMD may evolve from a dry to a wet stage, where the formation of a choroidal neovascular membrane (CNV) leads to severe central vision loss. The presence of this choroidal neovascular network is an important risk factor in the evolution of ARMD.

Very little is known concerning the possible structural changes or hemodynamic alterations taking place in the choroid in ARMD. Histological studies have reported a decrease in the density and the diameter of the capillaries within the choriocapillaris ². Subfoveal hypoperfusion likely resulting from this dropout of capillaries and a thickening of Bruch's membrane have been reported in fluorescein angiography studies ^{3,4}. This hypoperfusion would impair the normal delivery of nutrients and oxygen to the retina, leading to cellular loss and atrophic changes ⁵. In line with these reports, Friedmann has proposed a theory by which increased vascular resistance to blood flow in the choroid would lead to ARMD ⁶. In the present study, our objective was to determine if the global choroidal blood flow is impaired in the various stages of dry, wet and disciform ARMD, compared to a non-ARMD condition.

Materials and methods

Seventy-eight subjects, 60 years of age or older, participated in this study. Prior to inclusion, each subject underwent a complete visual examination by the same retina specialist. In addition to the basic visual acuity and refraction, the examination also included a thorough evaluation of the retina under pupillary dilation. Patients with diabetes, uncontrolled systemic hypertension, glaucoma or any other retinal diseases were excluded from the study. All eyes included in the analyses were grouped in one of four categories based on a criterion of pathophysiological findings from the retina and not on visual acuity: 1) controls without ocular disease (n=18, mean age of subjects 71.5 years \pm 7.9), 2) dry ARMD (n=39, mean age of subjects 76.2 years \pm 6.7), 3) wet ARMD (n=29, mean age of subjects 75.2 years \pm 7.4) and 4) disciform ARMD (n=10, mean age of subjects 78.0 years \pm 7.2). Only one eye per subject was included in a given category. In some cases, the second eye was included in another category if it met the inclusion criterion. Each subject signed an informed consent after all testing and procedures had been explained in detail. The study protocol had been approved by the ethics committee for human research of the University of Montreal and also conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Pulsatile ocular blood flow

A UK-OBF system (UK OBF labs, United Kingdom) was used to measure the pulsatile ocular blood flow (POBF). The UK-OBF is a pneumotonometer system that measures the spontaneous changes in the intraocular pressure (IOP) that are linked with the systolic and diastolic phases of the cardiac cycle. This computerized system calculates the pulsatile component of the ocular blood flow through an analysis of the amplitude and timing characteristics of the ocular pulse ^{7,8}. Five ocular pulse waveforms of similar shape characteristics must be detected by the system before a recording is accepted.

The cornea was anesthetized with one drop of proparacaine 0.5 % prior to the POBF measurements. The right eye was tested first, followed by the left eye. After a 5 minute rest period, the measurements were repeated once more in the same order. To facilitate steadiness of the eye during the measurements, the subject was asked to fixate the red light on the tip of the UK-OBF tonometer probe. All measurements were taken by the same investigator who was very experienced with the POBF technique.

Systemic blood pressure

The systemic blood pressure (BP) was measured with an electronic wrist sphygmomanometer during the rest period enforced between the two POBF

measurements. The measure was repeated twice for each subject. The mean blood pressure (BPm) and ocular perfusion pressure (OPP) were calculated from the systolic/diastolic BP measurements and the IOP according to the following formulas.

$$BPm = BPd + 1/3(BPs - BPd)$$

$$OPP = 2/3 BPm - IOP$$

Where BPd=systemic diastolic pressure, BPs=systemic systolic pressure

Statistical Analysis

All parameters measured with the UK-OBF system were considered in the data analysis. These included the IOP, POBF, ocular pulse amplitude (PA), pulse volume (PV), pulse rate (PR), systolic time (ST) and diastolic time (DT). The results of the two measurements effected on each eye of a subject were averaged for the right and the left eye respectively to give a single datum point per parameter for each eye. The results of the two OPP calculations were also averaged together for each subject. Group averaged data were then calculated as mean \pm the standard error of the mean (SEM) across subjects classified in a same category. Analyses of variance (ANOVAs) with repeated measures were performed to establish statistical significance for an alpha level of 5 %.

Results

Chart 1 presents the results obtained for the IOP, POBF, PA, PV, PR, ST, DT and OPP for the subjects in each of the four categories included in this study. No statistical differences ($p > 0.05$) were found in any of these parameters between the four categories of subjects, with the exception of DT which was shorter in wet ARMD subjects compared to controls ($p = 0.031$). These results are also presented in bar graph format in fig. 1 to fig. 9 respectively.

Discussion

Our results showing no difference in the POBF between the four groups of subjects examined in the study suggest that global choroidal blood flow is not impaired in ARMD. The other parameters investigated in this study, such as the IOP, PA, PV, PR, ST and OPP, were not altered either in the ARMD subjects. Only the DT was found to differ ($p = 0.031$) between the control and the wet ARMD group.

To our knowledge, only two other studies have investigated the POBF in ARMD patients. Mori et al⁹ found that the POBF was reduced in patients with exudative ARMD compared to those having dry or no ARMD. Although their experimental protocol was similar to ours, they included only 10 and 11 subjects with dry and exudative ARMD, respectively, which may make their results less representative of the clinical population. Chen et al³ investigated 37 subjects having

asymmetric ARMD, i.e. one eye with CNV and the other with dry ARMD or one eye with CNV and the fellow eye with disciform ARMD. Their results indicated that the POBF was larger in the eyes with CNV but lower in the eyes with disciform ARMD when compared to the eyes with dry ARMD. Their results are more comparable to the ones found in our study, although our data with a larger sample of subjects indicate that there are no differences between the ARMD groups. Since measurements were based on cross-sectional data, the chances of finding differences in the POBF in the relatively small number of eyes tested here becomes more difficult than if the study had been done longitudinally. However, a longitudinal study was not feasible. Our results may have differed if we would have been able to examine more subjects falling into the categories measured in this study.

The POBF was used in this study in view of the hypothesis put forward by Friedman, suggesting that an increased resistance in the choroidal vasculature could lead to impaired blood flow in ARMD. The UK-OF system was used in this study since it provides reliable and valid measurements of the POBF and can be used safely and noninvasively in humans¹⁰. Since the POBF provides an index of global choroidal blood flow, it was reasonable to expect a decrease in POBF with ARMD. However, the fact that the 3 studies having investigated POBF in ARMD arrive at different conclusions, points to the need for further research in this area. It would be interesting to use Color Doppler ultrasonography to see if retrobulbar vessels are affected in ARMD. An impairment in the vascular dynamics of retrobulbar vessels would support the vascular hypothesis put forward by Friedman, and further indicate

that the increased vascular resistance is present in the major vessels feeding the entire eye.

Further studies should also look at the quantity and quality of blood feeding the subfoveal area, where most clinical manifestation of ARMD are found. Only one group of researchers^{11,12,13} so far has investigated subfoveal choroidal blood flow (ChBF) in patients with dry ARMD, to conclude that the ChBF was decreased in ARMD. More studies are required to confirm these data and to see if the ChBF is reduced further in more advanced ARMD.

In summary, within the technological limits of the POBF system used in the present study, our results indicate that global choroidal blood flow is not impaired in the various stages of ARMD. Further studies are still required to better define the possible alterations in ocular blood flow accompanying ARMD.

References

1. Klein R, Klein BEK, Linton KP. Prevalence of Age-related Maculopathy. *Ophthalmology*, 1992; 99(6): 933-943.
2. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PGH, de Jong PTVM. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaries, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35: 2857-2864.
3. Pauleikhoff D, Chen JC, Chisholm IH, Bird AC. Choroidal perfusion abnormality with age-related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol*. 1990; 109 (2): 211-217.
4. Guymer R, Luthert P, Bird A. Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Prog Retin Eye Res*. 1999; 18 (1): 59-90.
5. Chen SJ, Cheng CY, Lee AF, Lee FL, Chou JC, Hsu WM, Liu JH. Pulsatile ocular blood flow in asymmetric exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(12): 1411-1415.
6. Friedman E, Ivry M, Ebert I, Glynn R, Gragoudas E, Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989; 96: 104-108.
7. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmologica*, 1989; 67, supplement 191: 9-13.
8. Torsten Krakau CE. A model for pulsatile and steady ocular blood flow. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1995; 233: 112-118.
9. Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 531-533.
10. Silver DM, Farrell RA. Validity of pulsatile ocular blood flow measurements. *Surv Ophthalmol*. 1994 May; 38 Suppl: S72-80.
11. Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ, Maguire AM, Ho AC. Foveal choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 385-390.
12. Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Effect of aging on the foveolar choroidal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38: S439.

13. Luty G, Grunwald J, Majji AB, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaries and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999; Nov 3; 5:35.

Fig 1. Comparison of principal POBF parameters between the four groups.

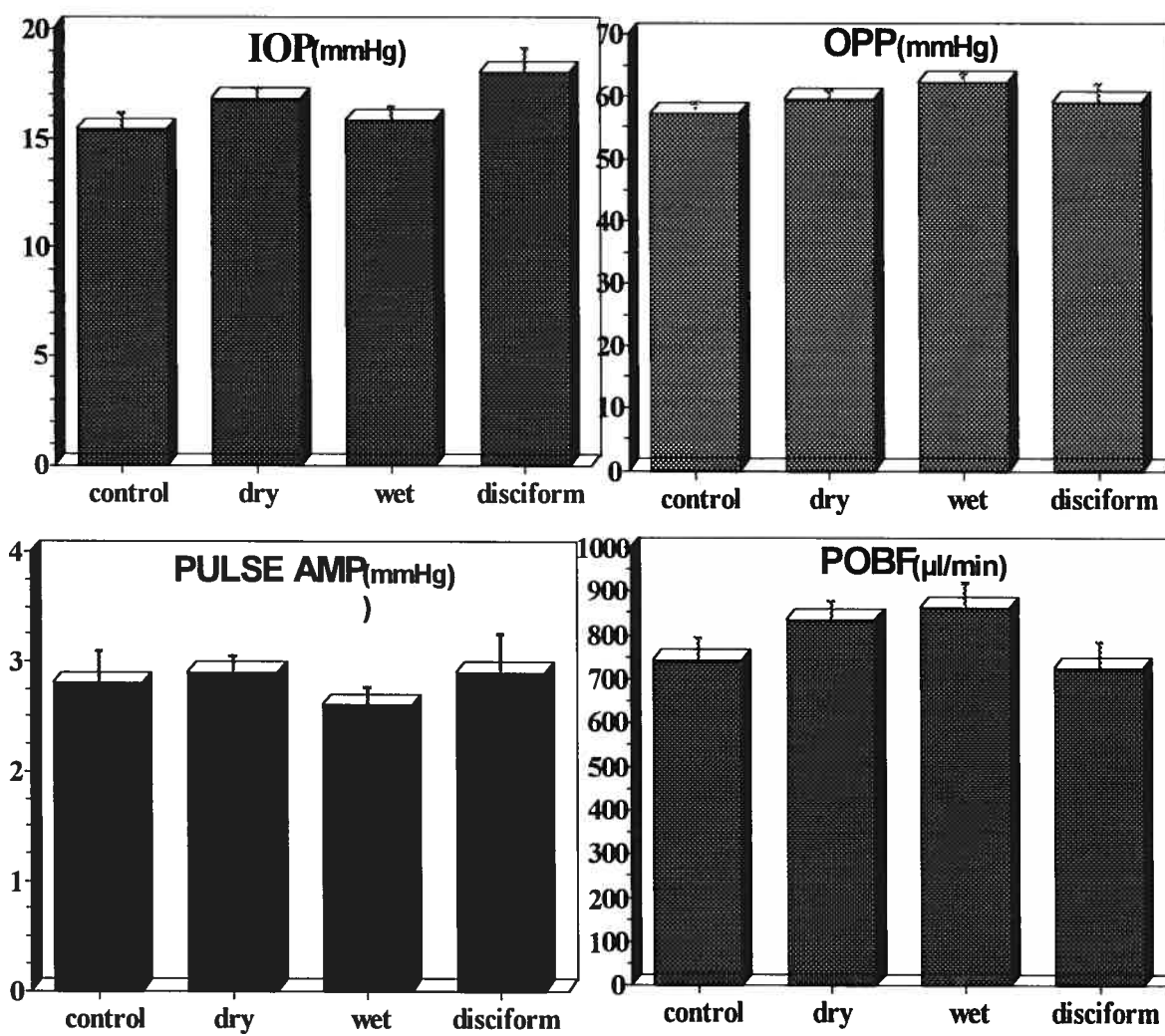


Chart I. Mean values and standard error of the means (SEM in parenthesis) of principal parameters of the POBF obtained in the four groups.

	SYST TIME (SEC)	DIAST TIME (SEC)	PULSE (BPM)	POBF (μL/MIN)	PULSE AMP (MMHG)	PULSE VOL (μL)	IOP (MMHG)	OPP (MMHG)
CONTROLS N=18	0.35 (0.0)	0.60 (0.2)	65.0 (14.2)	741.6 (227.4)	2.8 (1.3)	6.2 (3.0)	15.4 (3.3)	57.4 (7.2)
DRY ARMD N=39	0.34 (0.0)	0.53 (0.1)	69.9 (10.7)	832.2 (300.2)	2.9 (1.0)	5.9 (2.3)	16.8 (3.3)	59.6 (9.5)
WET ARMD N= 29	0.33 (0.0)	0.50* (0.1)	73.4 (11.1)	860.6 (339.2)	2.6 (1.0)	5. 8 (2.5)	15.8 (3.6)	62.2 (8.3)
DISCIFORM ARMD N= 10	0.34 (0.0)	0.58 (0.1)	67.4 (13.2)	722.9 (195.8)	2.9 (1.1)	5. 5 (1.7)	18.0 (3.6)	59.1 (9.3)

POBF compared between four groups

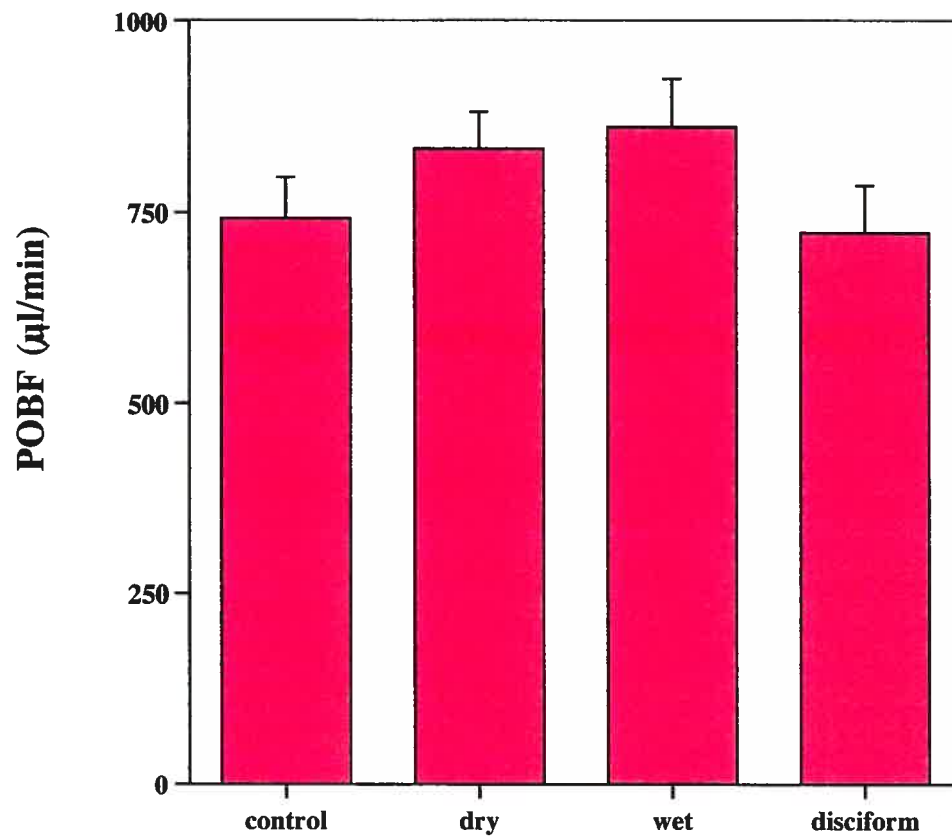


Figure 2. POBF values (μl/min) compared between the four groups studied.

IOP compared between four groups

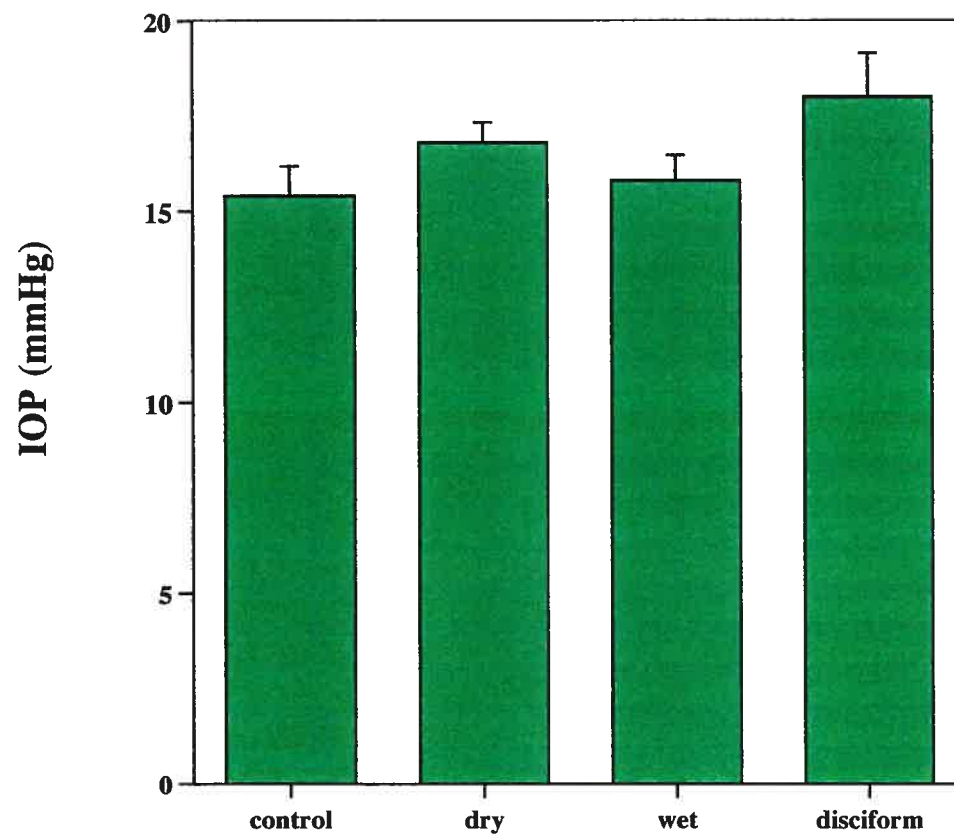


Figure 3. IOP values (mmHg) compared between the four groups studied.

PA compared between four groups

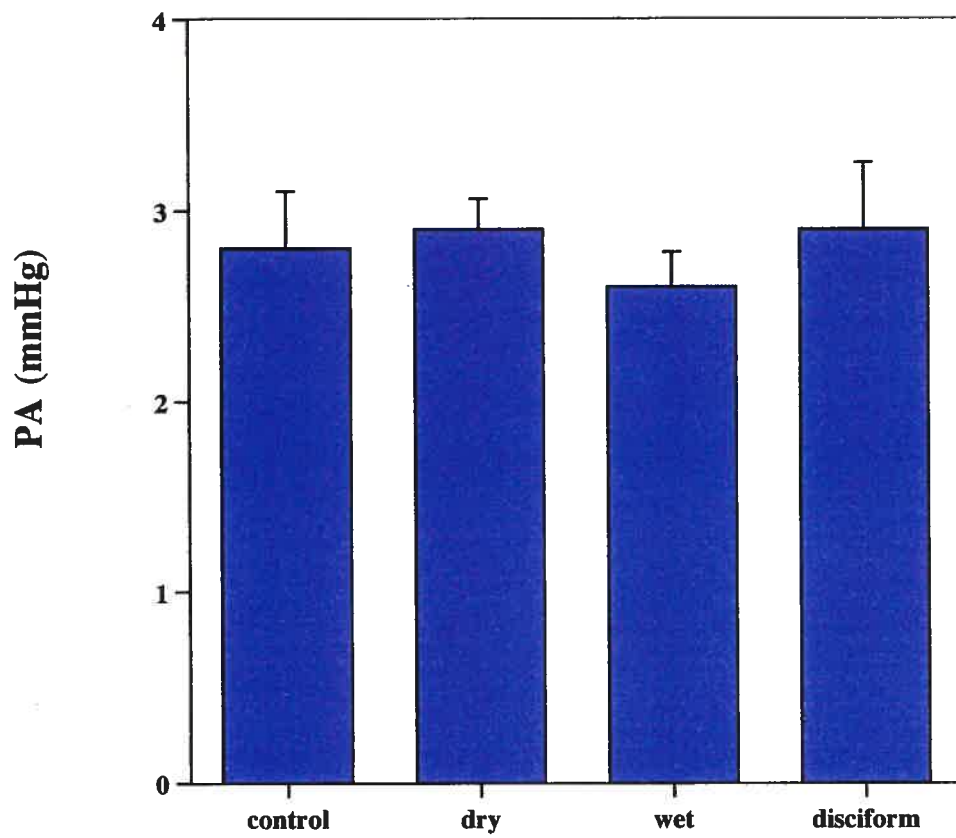


Figure 4. PA values (mmHg) compared between the four groups studied.

PV compared between four groups

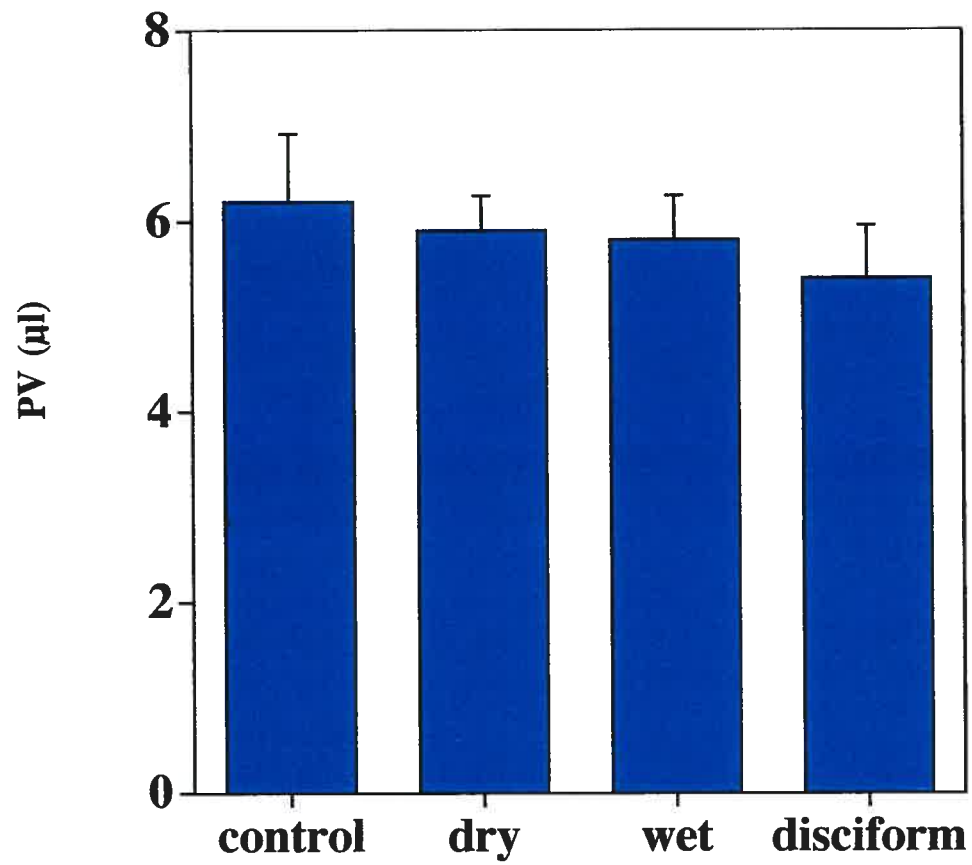


Figure 5. PV values (μl) compared between the four groups studied.

OPP compared between four groups

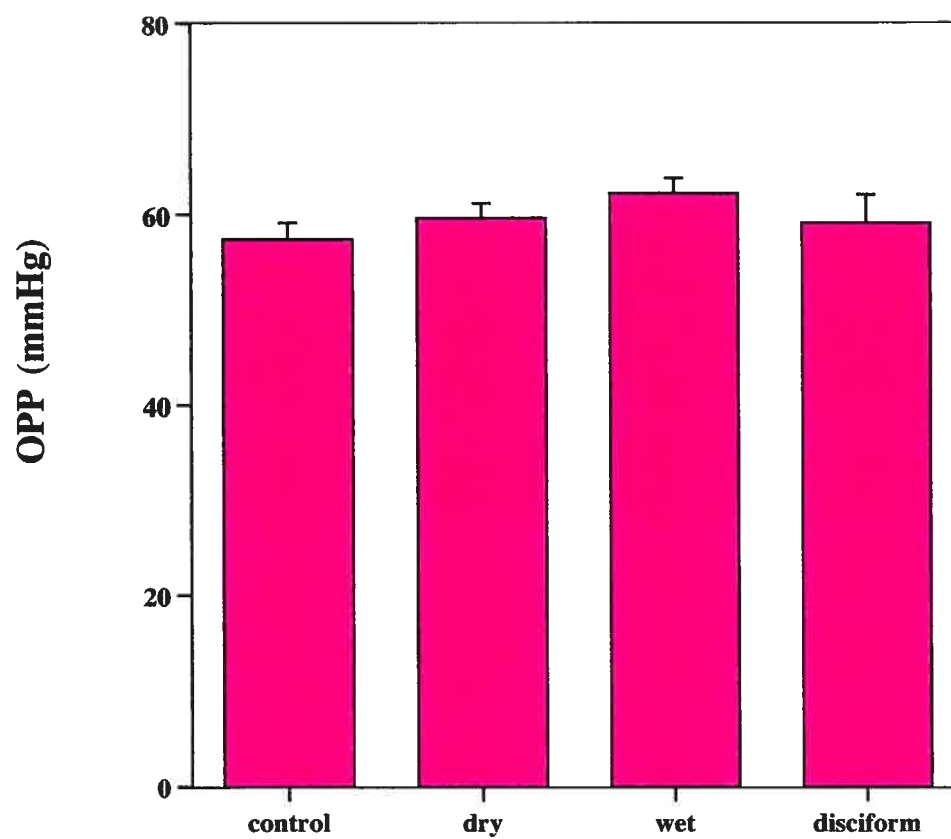


Figure 6. OPP values (mmHg) compared between the four groups studied.

DT compared between four groups

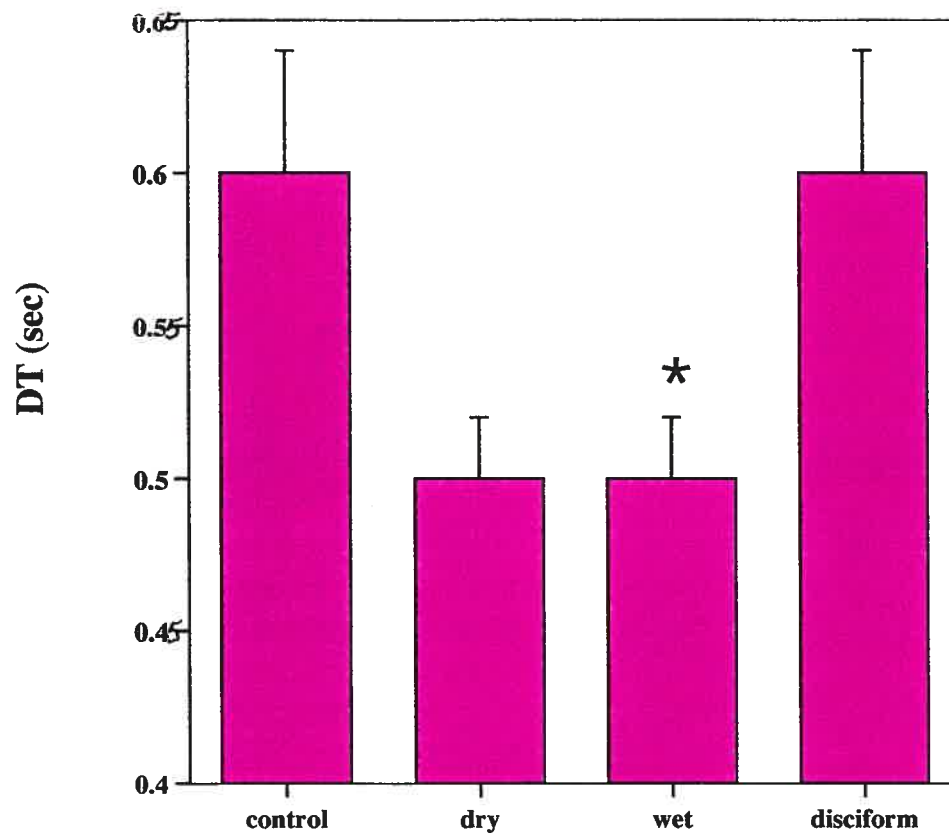


Figure 7. Dt values (sec) compared between the four groups studied.

ST compared between four groups

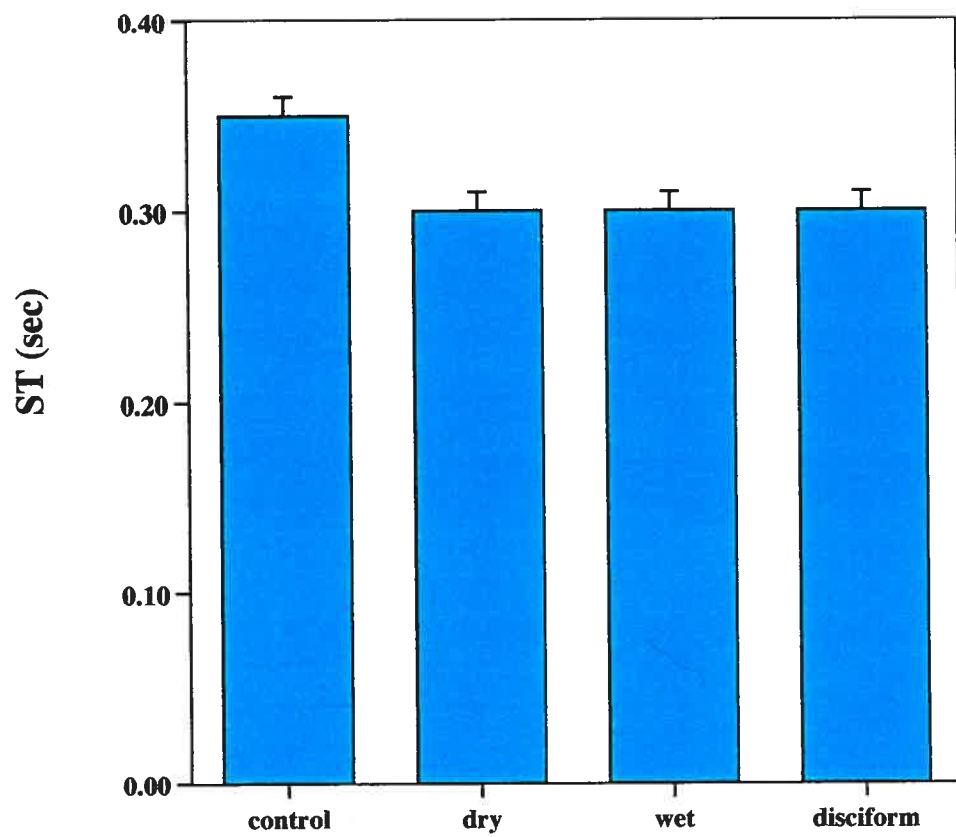


Figure 8. ST values (sec) compared between the four groups studied.

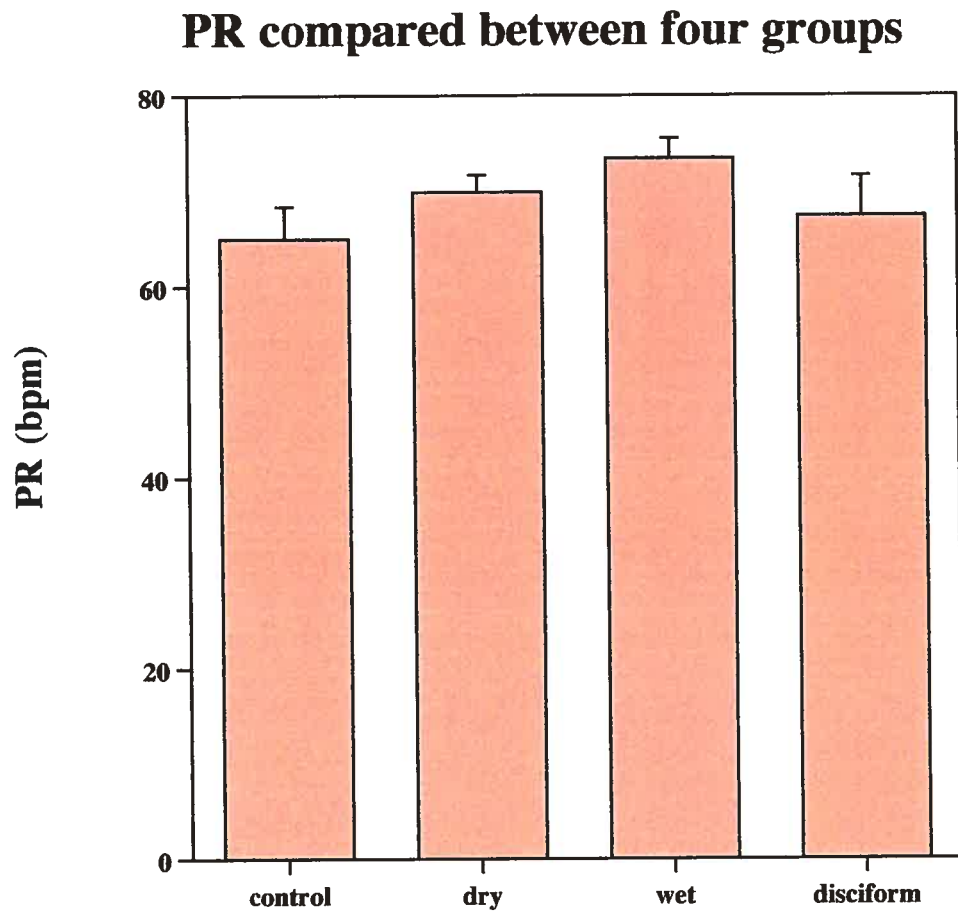


Figure 9. PR values (bpm) compared between the four groups studied.

Chapter 2

Choroidal blood flow in verteporfin treatment of age-related macular degeneration

Choroidal blood flow in verteporfin treatment of age-related macular degeneration

Purpose : Photodynamic Therapy (PDT) is used clinically to destroy the neovascular membrane (NVM) present in exudative age-related macular degeneration (ARMD). It involves the injection of a light-sensitive dye, such as verteporfin, that preferentially targets the NVM. This NVM complex is then exposed to a 689 nm light beam during 83 seconds, to eliminate the neovessels and stabilize vision. This treatment has to be repeated every 3 months, if NVM recurrences occur. The goal of this study was to determine if PDT has any effect on the choroidal blood flow since vaso-active substances might be released to alter blood flow.

Methods : Fourteen adults (mean age: 76.5 ± 6.1 yrs) with exudative ARMD including the presence of a NVM volunteered for this study. Among these subjects, 10 had normal IOP whereas 4 had ocular hypertension (OHT). The pulsatile ocular blood flow (POBF) was measured twice with a UK OBF tonometer some 10 minutes before and after PDT, with the subjects in the seated position. Group averaged data for the IOP, POBF, ocular pulse amplitude (PA), pulse volume (PV), pulse rate (PR), systolic time (ST) and diastolic time (DT) measured before and after PDT were also evaluated.

Results : A paired t-test indicated that the POBF and the PA measured before (POBF: 705.5 ± 57.5 $\mu\text{l/min}$; PA: 2.23 ± 0.21 mmHg) and after (POBF: 731.6 ± 62.3 $\mu\text{l/min}$; PA: 2.27 ± 0.17 mmHg) PDT did not differ ($p>0.05$). Statistical analysis further indicated that none of the parameters measured were altered after PDT, except for a decrease in the IOP ($p=0.034$). When removing the four subjects with OHT from the group data, a significant increase in the POBF ($p<0.05$) and the PV ($p<0.05$) shortly after PDT was found in the 10 normotensive subjects.

Conclusions : Our results indicated that the global choroidal blood flow remained stable shortly after PDT treatment. However, when taking into account subjects with OHT, the POBF was seen to increase. More studies are needed to further elaborate these results and evaluate the value of POBF for long-term outcomes in the treatment of ARMD.

Key words : pulsatile choroidal blood flow, age-related macular degeneration, photodynamic therapy, verteporfin

Introduction

Photodynamic therapy (PDT) with verteporfin, a relatively new treatment, is used clinically for the management of exudative ARMD with a neovascular membrane (NVM). The principal advantage of this treatment is that it destroys the NVM without impairing the overlying neurosensory retina ¹.

The treatment involves the intravenous injection of a light-sensitive dye, in a quantity proportional to the total body surface. The verteporfin binds to low density lipoproteins (LDL) circulating in the blood and preferentially targets the neovascular membrane since its endothelial cells possess more LDL receptors than normal vascular tissue. A low-energy non-thermal laser beam ($\lambda = 689 \text{ nm}$) directed for 83 seconds on this dye-NVM complex then induces a photochemical reaction leading to platelet activation, thrombosis and occlusion of the neovessels ²⁻⁴. Multicentric clinical trials have demonstrated that PDT for ARMD with NVM can help in retarding the deterioration of central vision ²⁻³.

To our knowledge, no studies have investigated the effect of PDT on choroidal blood flow, in spite of the fact that this treatment is directly targeted at destroying NVM of choroidal origin. Our objective was to determine if PDT has any short term effect on choroidal blood flow.

Materials and methods

Subjects

Fourteen subjects (11 women, 3 men, mean age: 76.9 ± 5 years) with exudative ARMD including the presence of a NVM and scheduled for PDT treatment participated to this study. A complete medical and ocular history was taken to determine eligibility to the study. Subjects with diabetes, uncontrolled systemic hypertension, glaucoma or any other retinal diseases were excluded from the study. Each subject signed a written consent after the testing procedures had been explained in detail. The protocol had been accepted by the ethics committee for human research at the Université de Montréal. All procedures complied with the tenets of the Declaration of Helsinki.

All participants were recruited from the Montreal Retina and Laser Institute. They had received a diagnosis of exudative ARMD with classic subfoveal NVM by their retina specialist after careful evaluation of the retina and fluorescein angiography. In preparation for the PDT, the pupils were both dilated with tropicamide 1 % and phenylephrine HCl 10 %.

Pulsatile ocular blood flow (POBF)

The pulsatile ocular blood flow (POBF) was measured with a UK-OBF tonometer system. This instrument measures the rhythmical variations in the intraocular pressure occurring with each cardiac cycle ⁵. It then derives the pulsatile component of the ocular blood flow through an analysis of the shape and timing characteristics of the ocular pulse ^{6,7}. The POBF was measured twice for each subject 10 minutes prior to PDT while they were in the seated position. These measurements were repeated 10 minutes after PDT. During the POBF reading, the subject was asked to look at the red light on the tip of the tonometer probe to maintain good stability of the eye during testing. All measurements were performed by the same experienced investigator. In addition to the IOP and the POBF, the UK-OBF tonometer also provides data on the ocular pulse amplitude, volume and frequency, as well as the systolic and diastolic times.

Analysis

Data for the two POBF measurements were averaged together to provide one single value for each parameter both prior to and after PDT. These data were further group-averaged across subjects to derive the mean and standard error of the mean (SEM) values. Two-tailed t-tests as well as regression analyses for $p=0.05$ were used to determine if PDT had any effect on the various parameters measured.

Results

Group averaged data for the IOP, POBF, ocular pulse amplitude (PA), pulse volume (PV), pulse rate (PR), systolic time (ST) and diastolic time (DT) were measured before and after PDT. POBF, PA, PV and IOP measures are presented in Chart I as well as in figures 1 to 10. Statistical analyses indicated that none of these parameters were changed after PDT, with the exception of IOP which decreased ($p=0.034$) from an average of 17.2 mmHg to 15.5 mmHg after PDT.

Chart I. Values of POBF parameters pre and post-PDT with an alpha level of $p=0.05$, represented by the *.

Visudyne	POBF pre ul/min	POBF post ul/min	PA pre mmHg	PA post mmHg	PV pre ul	PV post ul	IOP pre mmHg	IOP post mmHg
average	705.5	731.6	2.2	2.3	4.5	5.2	17.2	15.5
stdev	215.0	233.1	0.8	0.6	1.6	2.0	4.8	4.8
p- value	—	0.488	—	0.700	—	0.052	—	0.034*
n	14	14	14	14	14	14	14	14

Discussion

Our results indicate that global pulsatile choroidal blood flow is not altered shortly after PDT treatment. To our knowledge, such results have never been presented before. Recent studies however have tried to elucidate the potential mechanisms of action of PDT on the subfoveal choroidal neovascularization (CNV) after PDT treatment. To that effect, fluorescein angiogram, indocyanin green or optical coherence tomography have been used before and at 2 hours, 5 hours, 1 day, 1 week, 1 month and 3 months post-PDT⁹⁻¹¹. These investigations revealed that the CNV had not resorbed shortly after PDT, but that after one week, there was a regression of the CNV as evidenced by a decrease in the intraretinal and subretinal fluid at the site of treatment⁸. These results, together with those presented in this study, indicate that PDT is not accompanied by either global alterations in choroidal blood flow or choroidal filling shortly after its application. More localized evaluation of the choroidal hemodynamics through laser Doppler flowmetry would be required to provide a better index of blood flow to the central macula. Follow-up studies are required to better characterize any longer-term impact of PDT on choroidal blood flow since this therapy needs to be reapplied every 3 months due to frequent CNV recurrences.

Our group-averaged data showed that the POBF remained unaffected by PDT. However, a review of the parameters determining the OPP across subjects revealed that our cohort of subjects contained four individuals with ocular

hypertension (OHT). When removing these subject's data, the analysis of the 10 remaining normotensive subjects revealed a significant increase in the POBF shortly after PDT, likely induced by an increase in the POBF pulse volume. Even if this test group contained only 10 subjects, it can be hypothesized that an increase in the PV may have been caused by either a decrease in the IOP, an increase in the OPP or by thermo-regulation of the choroid.¹² Considering that the platelet agglomeration caused by the PDT may be an exothermic physiological reaction, an increase in choroidal volume would help dissipate the heat and protect the retina from thermal neural damage. Future studies are needed to verify the effect of OHT on the POBF response to PDT in ARMD.

It could be argued that the decrease in IOP post-PDT might be related to the topical instillation of phenylephrine HCl 10 % used in this study since it is an α -1 adrenoceptor agonist. However, a recent study indicated that this concentration of phenylephrine does not reduce the IOP after topical ocular instillation.¹³ Also, phenylephrine is known to induce peripheral vasoconstriction, but it is not likely that its topical use affected our POBF results since it has been demonstrated that even intravenous injection of this agent does not alter choroidal blood flow in humans.¹⁴

In conclusion, our results indicate that PDT is accompanied by an increase in global choroidal blood flow in normotensive subjects. Future investigations on a larger sample of normotensive versus ocular hypertensive subjects are required to confirm these results.

References

1. Sharma S. Update in retina: photodynamic therapy for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2001; 36: 7-10.
2. TAP study group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117:1343-1344.
3. Bressler NM, Bressler SB. Photodynamic Therapy with Verteporfin (Visudyne): Impact on Ophthalmology and Visual Sciences. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 624-628.
4. Ciulla TA, Danis RP, Harris A. Age-Related Macular Degeneration: A Review of Experimental Treatments. *Surv Ophthalmol*. 1998; 43: 134-146.
5. Harris A, Chung HS, Ciulla TA, Kagemann L. Progress in Measurement of Ocular Blood Flow and Relevance to Our Understanding of Glaucoma and Age-Related Macular Degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 1999; 18(6): 669-687.
6. Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmologica*, 1989; 67, supplement 191: 9-13.
7. Torsten Krakau CE. A model for pulsatile and steady ocular blood flow. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1995; 233: 112-118.
8. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:483-495.
9. Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (5): 2147-2154.
10. Tan W, Beaumont PE, Chang AA. Case series outcomes at 1 week following verteporfin photodynamic therapy. *Retina*. 2003; 23 (2): 166-170.
11. Costa RA, Farah ME, Cardillo JA, Calucci D, Williams GA. Immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. *Retina*. 2003; 23 (2): 159-165.

12. Parver LM. Temperature Modulating Action of Choroidal Blood Flow. *Eye*. 1991; 5: 181-185.
13. Marchini G, Babighian S, Tosi R, Perfetti S, Bonomi L. Comparative study of the effects of 2% ibopamine, 10% phenylephrine, and 1% tropicamide on the anterior segment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jan; 44(1): 281-289.
14. Schmetterer L, Wolzt M, Salomon A, Rheinberger A, Unfried C, Zanaschka G, Fercher AF. Effect of isoproterenol, phenylephrine, and sodium nitroprusside on fundus pulsations in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80: 217-223.

Figure 1. Correlation pre and post-PDT values of principal POBF parameters.

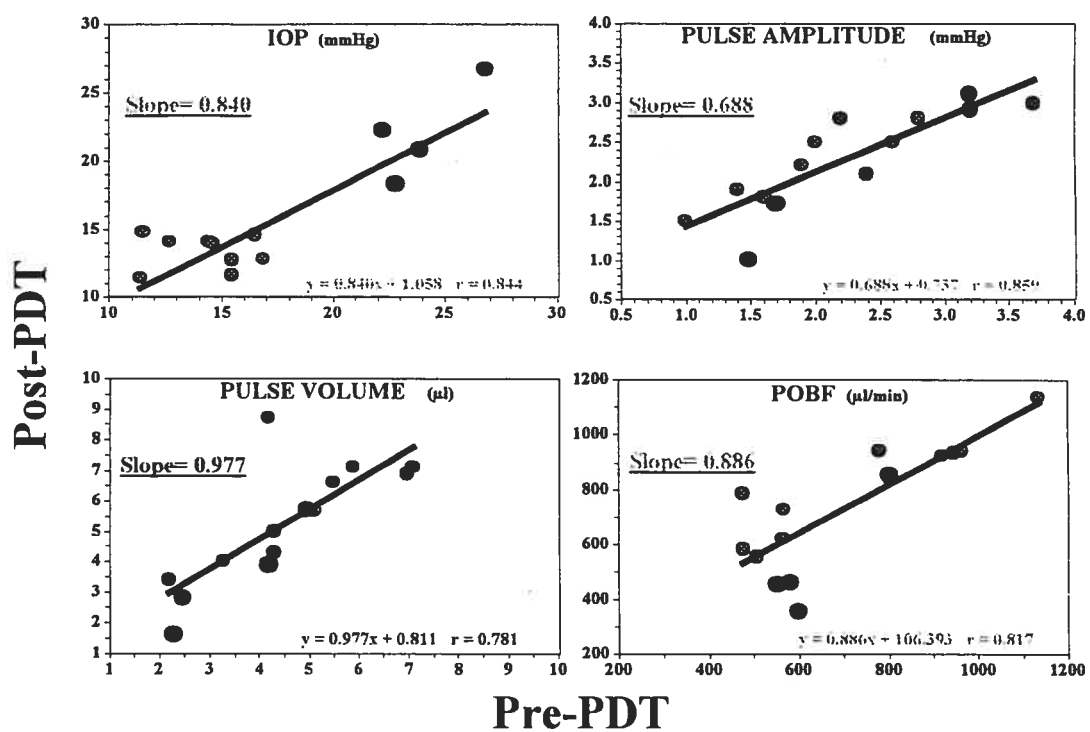
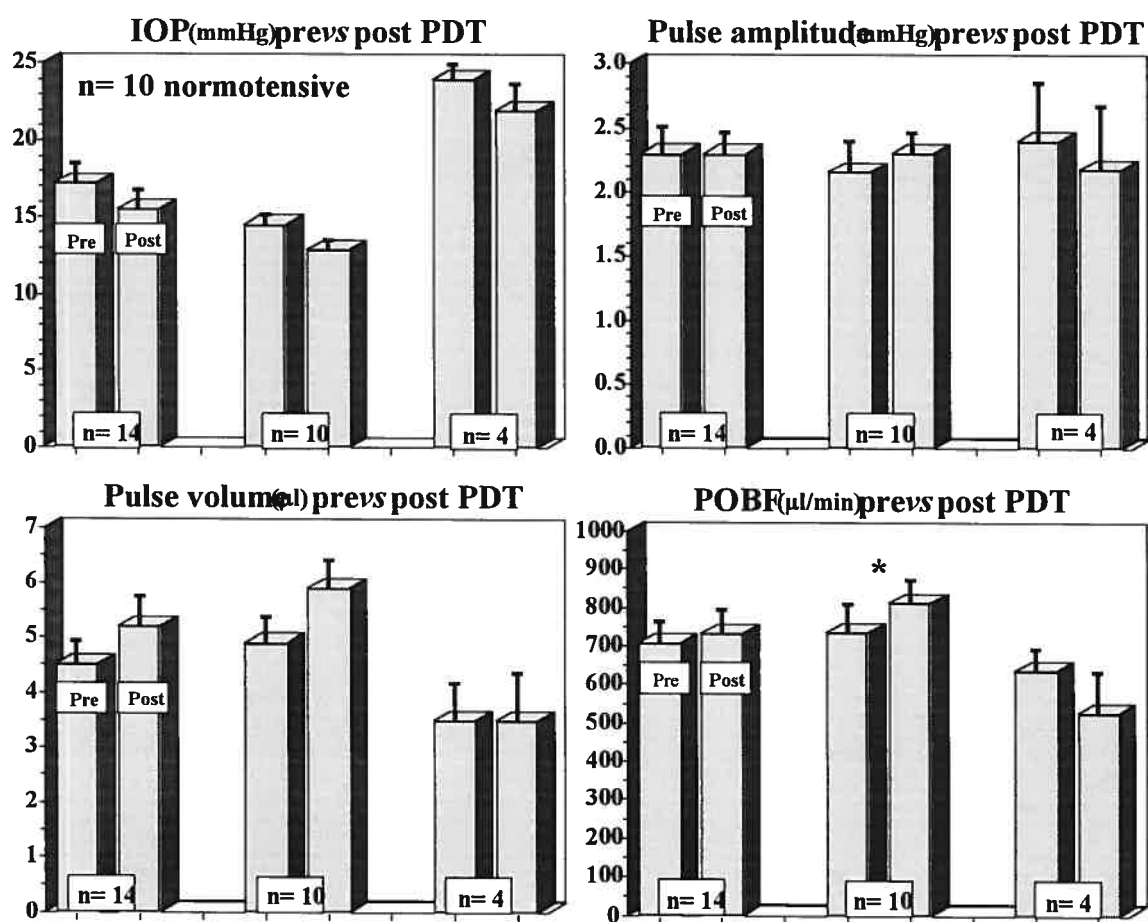


Figure 2. Pre and post-PDT values of principal POBF parameters.
 * = alpha level of 0.05



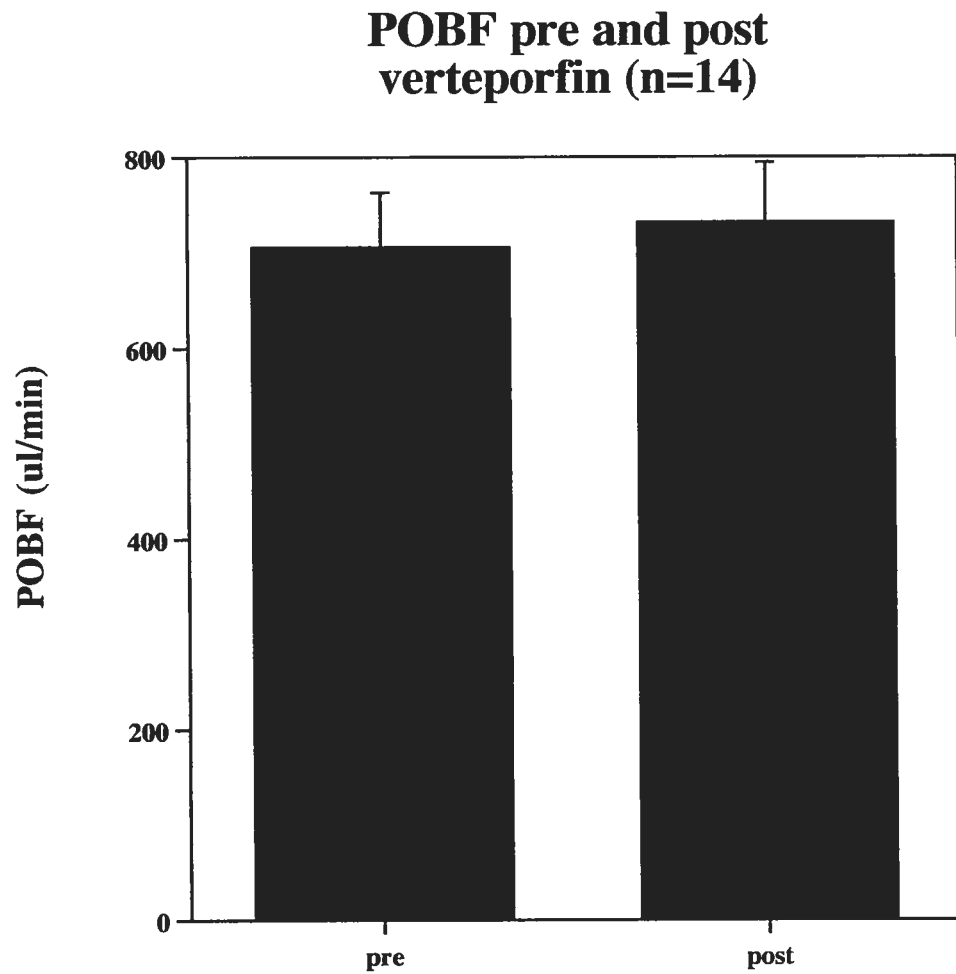


Figure 3. POBF values (ul/min) measured pre and post PDT in total group (n = 14).

**POBF pre and post verteporfin
OHT group (n=4)**

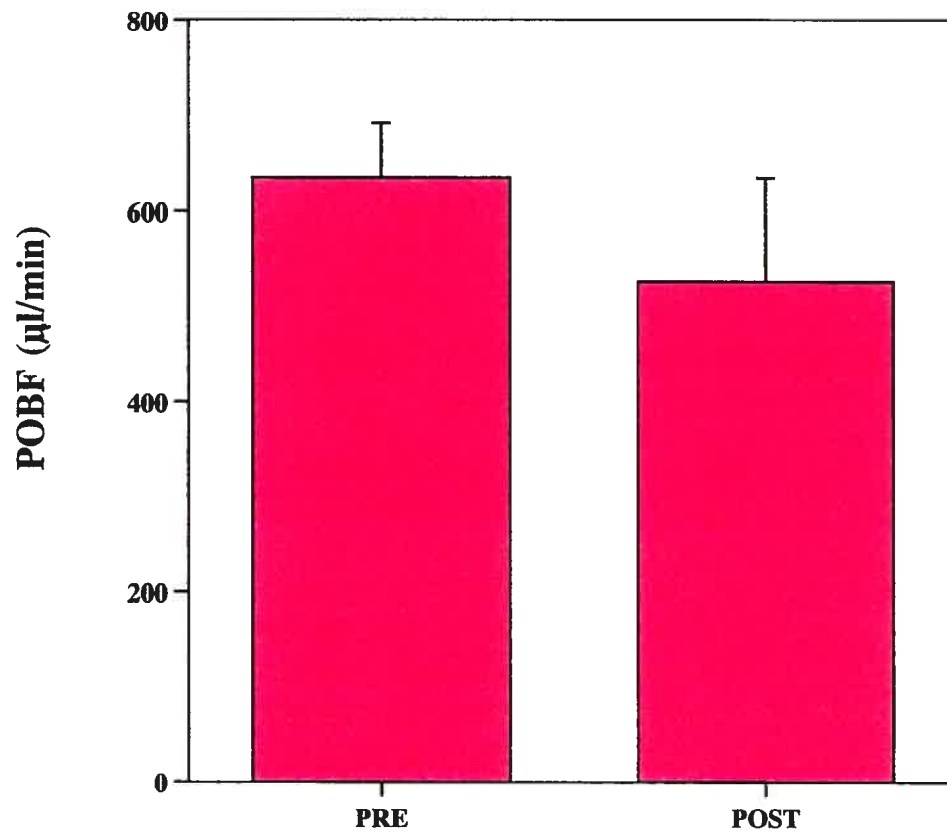


Figure 4. POBF values (μl/min) measured pre and post PDT in OHT group (n = 4).

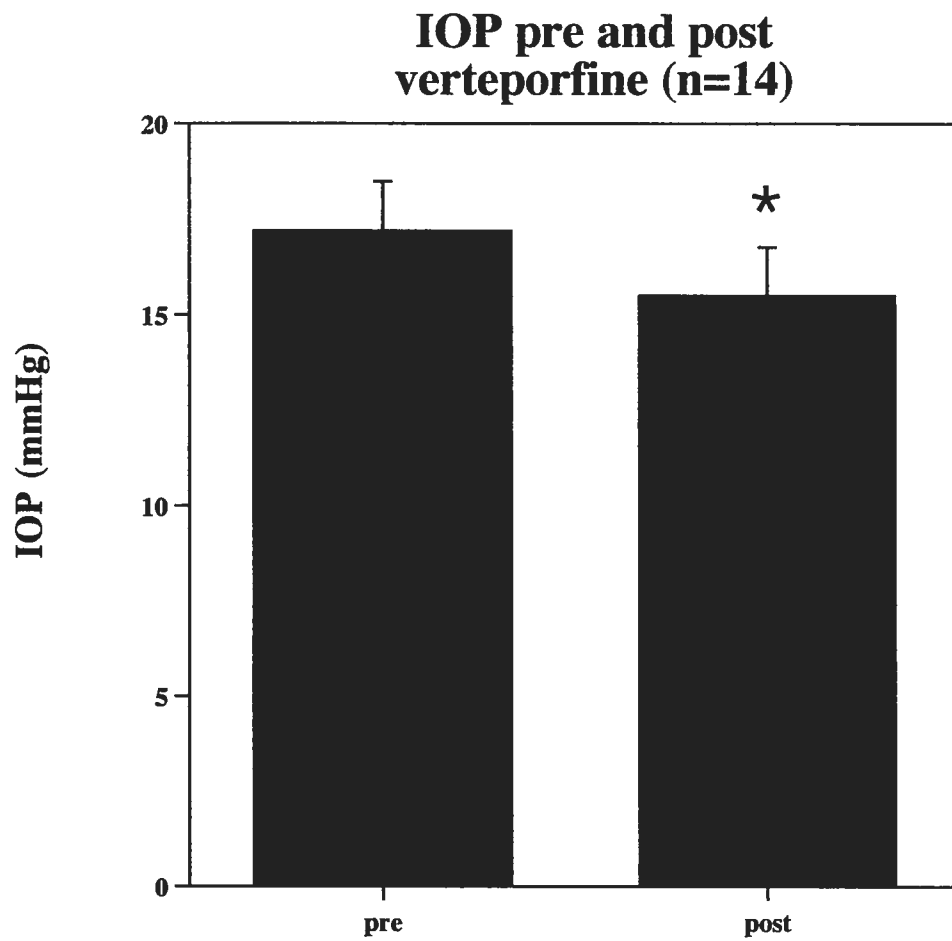


Figure 5. IOP values (mmHg) measured pre and post PDT in total group (n = 14).

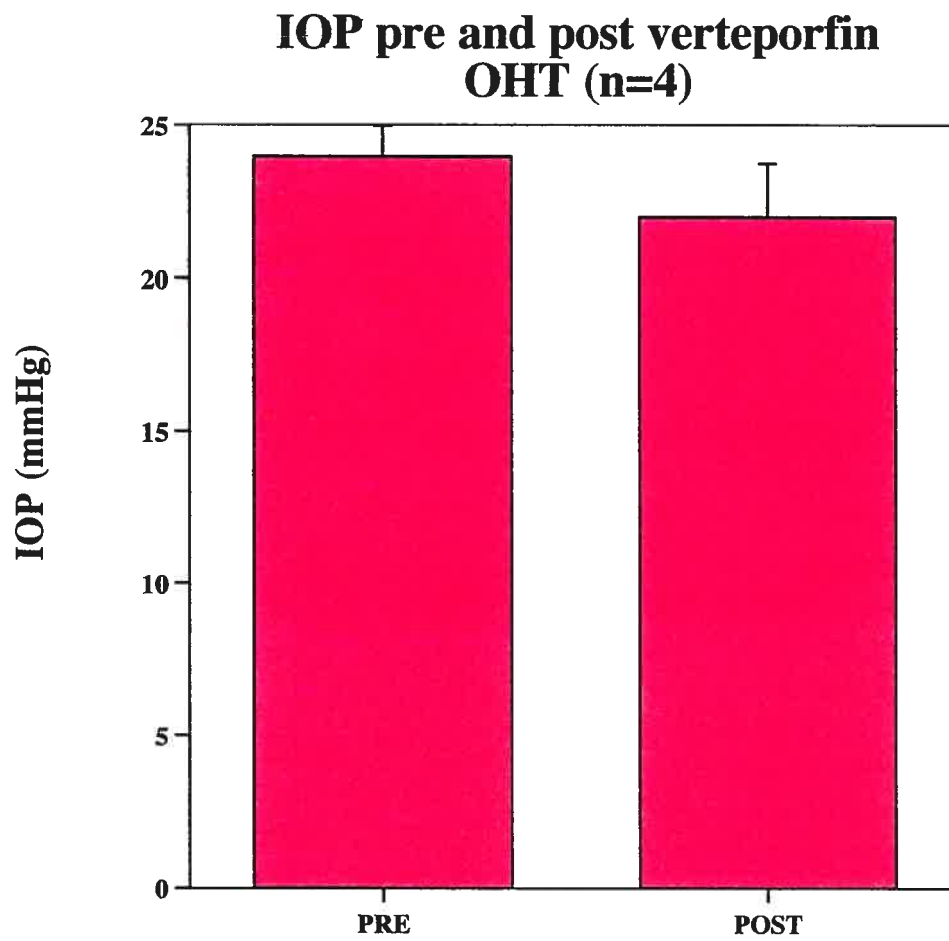


Figure 6. IOP values (mmHg) measured pre and post PDT in OHT group (n = 4).

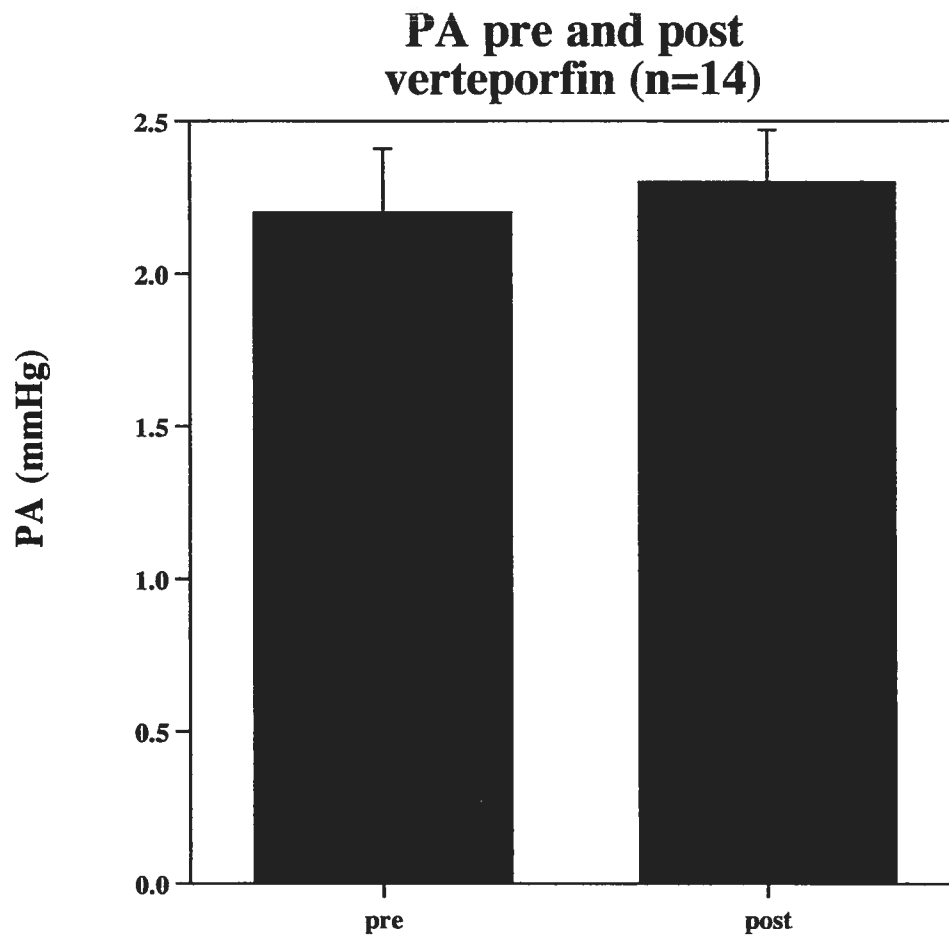


Figure 7. PA values (mmHg) measured pre and post PDT in total group (n = 14).

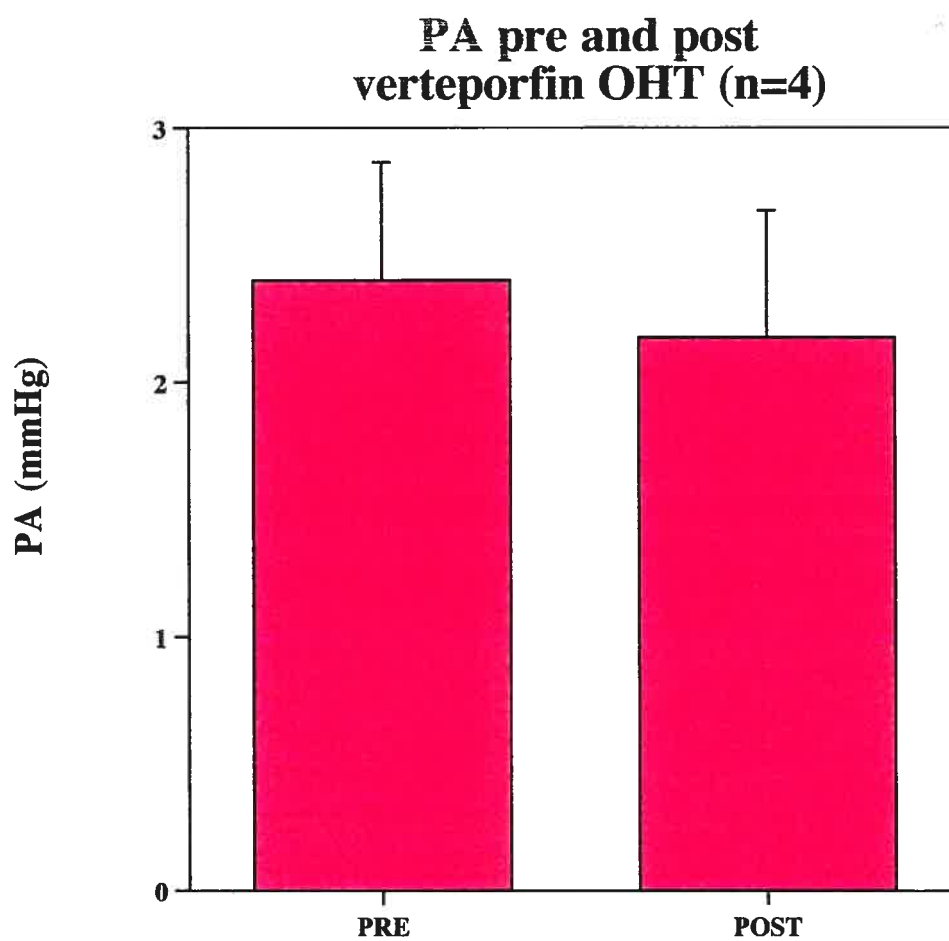


Figure 8. PA values (mmHg) measured pre and post PDT in OHT group (n = 4).

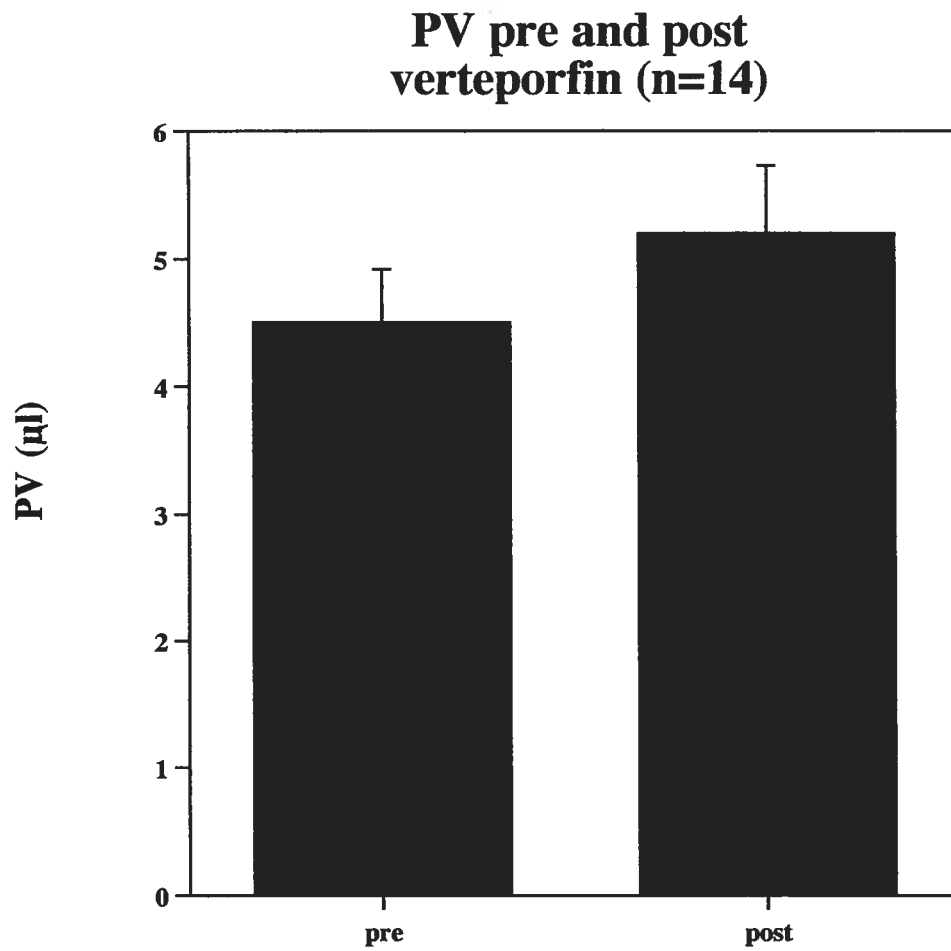


Figure 9. PV values (μl) measured pre and post PDT in total group (n = 14).

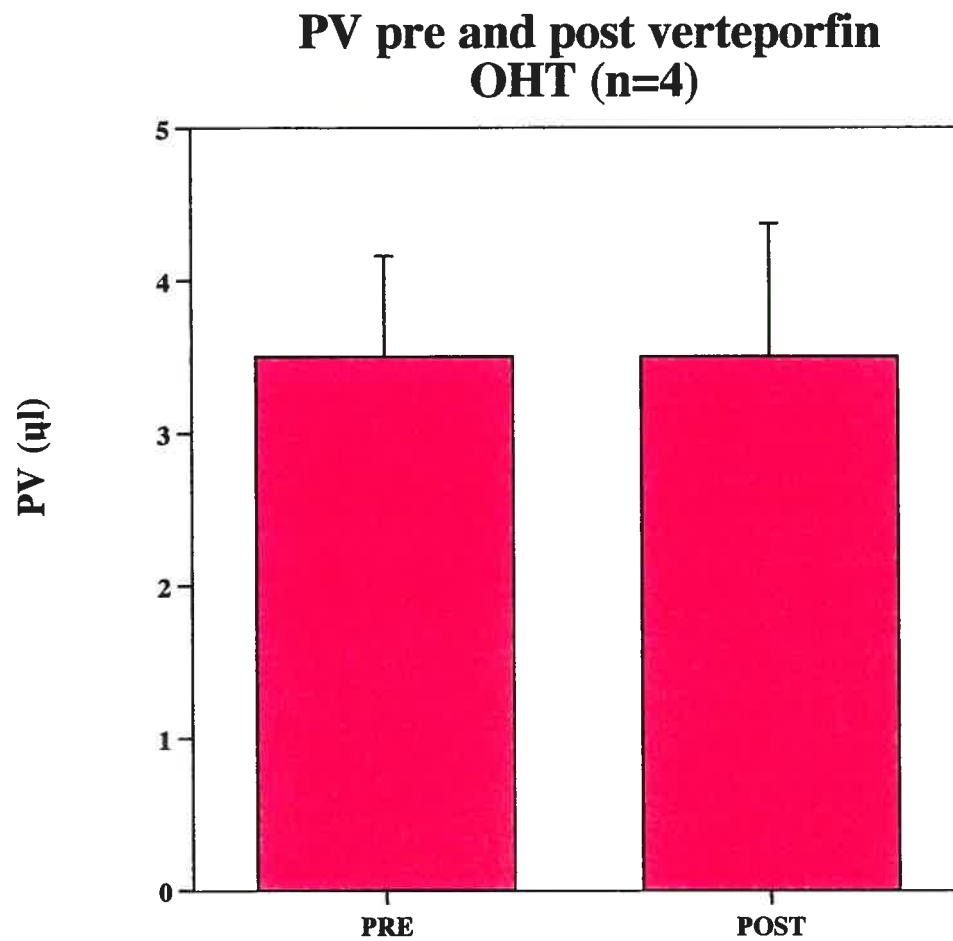


Figure 10. PV values (μ l) measured pre and post PDT in OHT group (n = 4).

Conclusion

Lors de la réalisation des projets de recherche, nous avons voulu vérifier la théorie vasculaire de la DMLA, selon laquelle le flot sanguin choroïdien serait modifié à cause d'une résistance augmentée de la vascularisation choroïdienne.

Le but du premier projet était de comparer le flot sanguin choroïdien global entre les différents stades de la DMLA (atrophique, exsudatif, disciforme) chez des sujets atteints par rapport aux sujets contrôles. Aucune différence significative ne fut observée entre les différents paramètres mesurés soit PIO, FSOP, PA, PV, PR, ST et OPP. Seul le DT était observé plus court chez les sujets avec DMLA exsudative versus les contrôles.

Ainsi, nous avons démontré que le flot sanguin choroïdien global n'est pas changé en présence de DMLA. Considérant le fait que le FSOP mesure le flot sanguin choroïdien globalement, il aurait été légitime d'observer une diminution du FSOP en présence de DMLA, ce que nous n'avons pas observé. En raison du faible nombre de recherches ayant investigué le FSOP dans la DMLA, il est difficile de parvenir à un consensus au niveau des résultats. C'est pourquoi de futures études à l'aide de l'ultrasonographie couleur Doppler ou du laser Doppler pourront éventuellement indiquer s'il y a augmentation de la résistance vasculaire dans la DMLA et si elle diffère selon les stades de la DMLA.

Dans un deuxième temps, le second projet tentait de déterminer si la thérapie photodynamique produisait un quelconque effet sur le flot sanguin choroïdien via la réaction photochimique créée pour limiter la prolifération des néovaisseaux. Aucun des paramètres mesurés, soit PIO, FSOP, PA, PV, PR, ST et DT, ne fut modifié par la TPD. Ces résultats indiquent que la TPD n'entraîne pas de modification du flot sanguin choroïdien global dans un délai rapproché de son application, en ne considérant pas la valeur de la PIO des sujets. À ce jour, aucune autre étude n'existe sur l'effet de la TPD à court terme sur le flot sanguin choroïdien. Par contre, d'autres études ont tenté d'évaluer les effets vasculaires immédiats et à long terme de la TPD sur la choroïde via l'angiographie à la fluorescéine, l'indocyanine verte ou la tomographie à cohérence optique. En ce qui concerne les effets immédiats, ces études n'observaient pas de changement dans la circulation choroïdienne, ce qui est en accord avec nos résultats.

Les résultats initiaux nous indiquaient que le FSOP n'était pas modifié par la TPD. En analysant les résultats de PIO chez nos sujets, nous avons pu isoler quatre sujets présentant de l'hypertension oculaire. En excluant ces derniers de la comparaison pré et post-TPD, nous avons observé une augmentation significative du FSOP post-TPD, chez les sujets normotensifs. Cette augmentation du FSOP pourrait être due à une augmentation du PV, causée soit par une diminution de l'action sympathique ou par une thermorégulation de la choroïde activée afin de limiter les effets thermiques neuro-dommageables et l'aggrégation plaquettaire secondaire à la TPD. Une fois de plus, d'éventuelles recherches nous permettront de déterminer si la

TPD produit des effets à court et à moyen terme sur la circulation choroïdienne, et c'est à l'aide du laser Doppler qu'il sera possible de cibler plus précisément la région maculaire centrale. Finalement, il est primordial de souligner l'importance de ces éventuelles recherches, considérant le fait que la TPD doit fréquemment être effectuée tous les trois mois, en raison de la récurrence des MNV.

Bibliographie

Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trials of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001 Oct; 119(10): 1417-1436.

Alexander L. Primary Care of the Posterior Segment, 2nd edition. Norwalk; Appleton & Lange; 1994.

Allikmets R, Shroyer N. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age related macular degeneration. *Science* 1997; 277 :1805-1807.

Bartlett JD, Jaanus SD. Clinical Ocular Pharmacology, 3rd edition. Newton; Butterworth-Heinemann; 1995.153-158.

Berger AS, Kaplan HJ. Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1992; 99: 969-976.

Berger JW, Fine SL. Laser Treatment for Choroidal Neovascularization. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. ST. Louis; Mosby; 1998. 279-296.

Bird A, Bressler N, Bressler S, Chisholm IH, Coscas G , Davis MD, deJong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R et al. An International Classification and Grading System for Age-related Maculopathy and Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 1995; 39 :367-374.

Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 843-849.

Bressler NM. Submacular surgery. Are randomized trials necessary ? *Arch Ophthalmol* 1995;113:1557-60.

Bressler NM, Bressler SB. Photodynamic Therapy with Verteporfin (Visudyne): Impact on Ophthalmology and Visual Sciences. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 624-628.

Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 375-413.

Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Talor HK. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989;107:847-52.

Bressler N, Munoz B, Maguire M, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR, West SK. Five-year incidence in a disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 301-308.

Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, Alexander J, Green WR. Clinicopathologic correlation of occult neovascularization in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32: 698.

Chaine G, Hullo A, Sahel J, Soubrane G, Espinasse-Berrod MA, Schutz D, Bourguignon C, Harpey C, Brault Y, Coste M, Moccatti D, Bourgeois H. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 : 996-1002.

Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler JB, Elman MJ, Murphy RP, Flood TP, Hawkins BS, Maguire MG, Fine SL. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. *Ophthalmology* 1989; 96: 1526-1534.

Chen J, Fitzke F, Pauleikhoff D, Bird A. Functional Loss in Age-related Bruch's Membrane Change With Choroidal Perfusion Defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33 : 334-340.

Chen SJ, Cheng CY, Lee AF, Lee FL, Chou JC, Hsu WM, Liu JH. Pulsatile ocular blood flow in asymmetric exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(12): 1411-1415.

Cho E, Hung S, Seddon JM. Nutrition. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St. Louis: Mosby; 1998. 57-67.

Christen WG et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996; 276: 1147-1151.

Ciulla T, Danis R, Harris A. Age-related Macular Degeneration : A Review of Experimental Treatments. *Surv Ophthalmol* 1998; 43 :134-146.

Costa RA, Farah ME, Cardillo JA, Calucci D, Williams GA. Immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. *Retina*. 2003; 23 (2): 159-165.

Cruickshanks K, Klein R, Klein B. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111 : 514-518.

Curcio C, Leigh Millican C. Basal Linear Deposit and Large Drusen Are Specific For Early Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999 : 117 : 329-339.

Eye Disease Case-Control Study. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.

Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress Retinal Eye Research*. 2001; 20 (2): 227-253.

Frank RN. Growth factors in age-related macular degeneration: pathogenic and therapeutic implications. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 341-353.

Frei B: Reactive oxygen and antioxydant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med*. 1994; 97 suppl 3a: 5s-13s.

Friedman E. Editorial : A Hemodynamic Model of the Pathogenesis of Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 : 677-682.

Friedman E. Pathogenesis : A Hemodynamic Model. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St Louis, Mosby; 1998. 173-178.

Friedman E, Ivry M, Ebert I, Glynn R, Gragoudas E, Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989; 196: 104-108.

Friedman E, Krupsky S, Lane AM, Oak S, Friedman E, Egan K, Gragoudas E. Ocular Blood Flow Velocity in Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol* 1995; 102 :640-646.

Friedrichson T, Kalbach HL, Buck P, vanKuijk FJ. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res* 1995; 14: 693-701.

Fung WE. Interferon alpha-2a for treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 349-350.

Goldbaum MH. Digital image processing for ocular fundus images. *Ophthalmol Clin North Am* 1990; 3: 447-466.

Grunwald J. Choroidal Blood Flow. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St Louis: Mosby; 1998. 167-172.

Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Effect of aging on the foveolar choroidal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38: S439.

Grunwald J, Hariprasad S, DuPont J, Maguire M, Fine S, Brucker A, Maguire A and Ho A. Foveolar Choroidal Blood Flow in Age-related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39 : 385-390.

Guyer DR, Yanuzzi LA, Ladas I, Slakter JS, Sorensom JA, Orloch D. Indocyanine green-guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaques of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 693-697.

Guymer R, Luthert P, Bird A. Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Prog Retin Eye Res.* 1999; 18 (1): 59-90.

Harris A, Chung H, Ciulla T, Kagemann L. Progress in Measurement of Ocular Blood Flow and Relevance to Our Understanding of Glaucoma and Age-related Macular Degeneration. *Progress Retinal Eye Research* 1999; 18 :669-687.

Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996; 103: 1260-1270.

Hyman L, He O, Grimson R. Risk factors of age-related maculopathy (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33; 548.

Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL. Senile macular degeneration; a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118 : 213-227.

Klein R. Epidemiology. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St.Louis; Mosby, Inc.; 1999, 31-55.

Klein R, Clegg L, Cooper L, Hubbard L, Klein BE, King WN, Folsom AR. Prevalence of Age-related Maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117 : 1203-1210.

Klein R, Davis M, Magli Y, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System. *Ophthalmol* 1991; 98 : 1128-1134.

Klein R, Klein B, Jensen S, Meuer S. The Five-year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy; The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1997; 104 : 7-21.

Klein R, Klein BE, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study : the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 190-200.

Klein R, Klein BEK, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1993; 100 : 406-414.

Klein R, Klein BEK, Linton KP. Prevalence of Age-related Maculopathy. *Ophthalmology*, 1992; 99(6): 933-943

Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy : third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmol* 1995; 102 : 371-381.

Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxydants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 248-254.

Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmologica*, 1989; 67, supplement 191: 9-13.

Leibowitz H, Krueger D, Maunder L, Milton RC, Kini NM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JL, Dawber TR. : The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24 : 335-610.

Li Z, Tso Mo, Wang HM, Organisciak PT. Amelioration of photic injury in rat retina by ascorbic acid: a histopathologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1589-1598.

Loewenstein A, Bressler NM, Bressler SB. Epidemiology of RPE disease. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ, eds. *Retinal pigment epithelium: current aspects of function and disease*. New York: Oxford University Press, 2000.

Lutty G, Grunwald J, Majji AB, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaries and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999; Nov 3; 5:35.

Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 912-918.

Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and Recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 825-831.

Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1242-1257

Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1220-1231.

Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 991-997.

Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (5): 2147-2154.

Mori F, Konno S, Hikichi T, Yamaguchi Y, Ishiko S, Yoshida A. Pulsatile ocular blood flow study: decreases in exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 531-533.

Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 192-198.

Organisciak DT, Jiang YL, Wang HM, Bicknell I. The protective effect of ascorbate in the retinal light damage of rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1580-1588.

Parver LM. Temperature Modulating Action of Choroidal Blood Flow. *Eye*. 1991; 5: 181-185.

Pauleikhoff D, Chen J, Chisholm IH, Bird A. Choroidal perfusion abnormality in age related macular disease. *Am J Ophthalmol* 1990 : 109 : 171.

Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Interferon alpha-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 865-872.

Pieramici DJ, Bressler SB. Fluorescein angiography. In : Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. St. Louis; Mosby; 1998. 219-236.

Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102: 217-229.

Ramrattan R, van der Schaft T, Mooy C, de Bruijn W, Mulder P, de Jong P. Morphometric Analysis of Bruch's Membrane, the Choriocapillaris, and the Choroid in Aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994 : 35 :2857-2864.

Rhee D, Pyfer M. The Wills Eye Manual; Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Schmetterer L, Wolzt M, Salomon A, Rheinberger A, Unfried C, Zanaschka G, Fercher AF. Effect of isoproterenol, phenylephrine, and sodium nitroprusside on fundus pulsations in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80: 217-223.

Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group, *JAMA* 1994; 272: 1413-1420.

Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996; 276: 1141-1146.

Sharma S. Update in retina: photodynamic therapy for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2001;36:7-10.

Sharma S, Hollands H, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Sharma SM. Improvement in quality of life from photodynamic therapy: a Canadian perspective. *Canadian Journal Ophthalmology* 2001 Oct;36 (6):332-338.

Silver DM, Farrell RA. Validity of pulsatile ocular blood flow measurements. *Surv Ophthalmol.* 1994 May; 38 Suppl: S72-80.

Sommerburg O, Keunen JE, Bird AC and van Kuijk FJ. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 (8):907-910.

Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001;85: 483-95.

Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104 : 216-219.

Stampfer MJ, Rimm EB. Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (suppl 6): 1365s-1369s.

Tan W, Beaumont PE, Chang AA. Case series outcomes at 1 week following verteporfin photodynamic therapy. *Retina.* 2003; 23 (2): 166-170.

TAP study group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117:1343-1344.

TAP Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 198-207.

Thomas MA, Pickinon JC, Melberg NS, Ibancz HE, Phaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994; 101: 1384-1396.

Tielsch J, Javitt J, Coleman A, Katz J, Sommer A. The prevalence of blindness and visual impairment among nursing home residents in Baltimore. *N Engl J Med* 1995;332 :1205-1209.

Torsten Krakau CE. A model for pulsatile and steady ocular blood flow. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1995; 233: 112-118.

Van der Schaft T, Mooy C, de Bruijn W, Oron F, Mulder P, de Jong P. Histologic Features of the Early Stages of Age-related Macular Degeneration; A Statistical Analysis. *Ophthalmol* 1992; 99 : 278-286.